

***Kontraktionsdynamik
der Unterschenkelmuskulatur
bei Oryctolagus cuniculus:
Dreidimensionale Muskelverformung
und Parameteridentifikation***

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor philosophiae (Dr. phil.)

vorgelegt dem Rat der Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Dipl.-Sportwiss. Kay Leichsenring

geboren am 10. November 1981 in Freiberg

Gutachter

1. Prof. Dr. Reinhard Blickhan
Friedrich-Schiller-Universität Jena
2. Prof. Dr. Tobias Siebert
Universität Stuttgart
3. Prof. Dr. Heiko Wagner
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Januar 2016

*„Wahrlich es ist nicht das Wissen, sondern das Lernen,
nicht das Besitzen, sondern das Erwerben,
nicht das Da-Seyn, sondern das Hinkommen,
was den grössten Genuss gewährt.“*

Carl Friedrich Gauß (1777 – 1855)

Inhaltsverzeichnis

Abstract	v
Zusammenfassung	ix
1 Einleitung	1
1.1 MUSKULATUR ALS MOTOR DES LEBENS	1
1.1.1 AUFBAU UND FUNKTION DER SKELETTMUSKULATUR	2
1.1.2 ABLAUF EINER MUSKELKONTRAKTION	4
1.1.3 FREQUENZIERUNG UND REKRUTIERUNG	5
1.1.4 KONTRAKTIONSFORMEN	5
1.1.5 MUSKELFASERTYPEN	6
1.2 MUSKELMODELLIERUNG	7
1.2.1 MUSKELMODELLE	7
1.2.2 HUXLEY-TYP MUSKELMODELLE	8
1.2.3 HILL-TYP MUSKELMODELLE	9
1.2.4 FINITE-ELEMENTE MUSKELMODELLE	10
1.3 MUSKELEIGENSCHAFTEN	12
1.3.1 KRAFT-LÄNGEN RELATION	12
1.3.2 KRAFT-GESCHWINDIGKEITS RELATION	14
1.3.3 SERIELL ELASTISCHE MUSKELKOMPONENTE	15
1.3.4 PARALLEL ELASTISCHE MUSKELKOMPONENTE	17
1.3.5 ABHÄNGIGKEIT DER MUSKELKRAFT VON DER KONTRAKTIONSGESCHICHTE	18
1.3.6 ELEKTROMECHANISCHES DELAY	22
1.3.7 ERMÜDUNG	22

1.3.8	VERFORMUNG DER MUSKELOBERFLÄCHE WÄHREND DER KONTRAKTION	23
1.3.9	UNIAXIALE DRUCKBEANSPRUCHUNG VON MUSKELGEWEBE	25
1.3.10	MECHANISCHE EIGENSCHAFTEN DER APONEUROSE	26
1.3.11	MUSKELARCHITEKTUR	27
1.4	ZIEL DER ARBEIT	29
2	Material und Methoden	31
2.1	VERSUCHSTIERE	31
2.2	UNTERSUCHTE MUSKULATUR	32
2.3	APPARATUR	35
2.3.1	MESSPLATZ	35
2.3.2	STEIFIGKEIT DER ARRETIERUNG	37
2.3.3	HEBELARMSYSTEM	39
2.3.4	STIMULATION	41
2.3.5	TEMPERATURREGULATION	43
2.3.6	KAMERASYSTEME	43
2.4	DURCHFÜHRUNG DER EXPERIMENTE	44
2.4.1	BESTIMMUNG DER AKTIVEN UND PASSIVEN MUSKELEIGENSCHAFTEN	44
2.4.2	BESTIMMUNG DER OBERFLÄCHENVERFORMUNG WÄHREND DER KONTRAKTION	50
2.4.3	DEFORMATIONSEIGENSCHAFTEN UNTER UNIAXIALER DRUCKBEANSPRUCHUNG	52
2.4.4	MECHANISCHE EIGENSCHAFTEN DER APONEUROSE	53
2.5	AUSWERTUNG DER <i>IN SITU</i> EXPERIMENTE	56
2.5.1	KRAFT-LÄNGEN RELATION DES MUSKEL-SEHNEN-KOMPLEXES	56
2.5.2	KRAFT-GESCHWINDIGKEITS RELATION	58
2.5.3	SERIELL ELASTISCHE KOMPONENTE	58
2.5.4	PARALLEL ELASTISCHE KOMPONENTE	59

2.5.5	KRAFT-LÄNGEN-RELATION DES KONTRAKTILEN ELEMENTS	60
2.5.6	BESTIMMUNG DER GESCHICHTSABHÄNGIGKEIT DER MUSKELKRAFT	61
2.5.7	AKTIVIERUNG	61
2.5.8	ERMITTLUNG DES ELEKTROMECHANISCHEN DELAYS	62
2.5.9	MESSUNG DER MUSKULÄREN ERMÜDUNG	63
3	Ergebnisse	64
3.1	AKTIVE UND PASSIVE MUSKELEIGENSCHAFTEN	64
3.1.1	KRAFT-GESCHWINDIGKEITS RELATION	64
3.1.2	SERIELL ELASTISCHE KOMPONENTE	67
3.1.3	PARALLEL ELASTISCHE KOMPONENTE	70
3.1.4	KRAFT-LÄNGEN RELATION	71
3.1.5	GESCHICHTSABHÄNGIGKEIT DER MUSKELKRAFT	74
3.1.5.1	Force Enhancement	74
3.1.5.2	Force Depression	76
3.1.6	MUSKELAKTIVIERUNG	77
3.1.7	ELEKTROMECHANISCHES DELAY	79
3.1.8	MUSKULÄRE ERMÜDUNG	80
3.2	OBERFLÄCHENVERFORMUNG WÄHREND DER MUSKELKONTRAKTION	83
3.3	UNIAXIALE DRUCKBEANSPRUCHUNG	87
3.4	MECHANISCHE EIGENSCHAFTEN DER APONEUROSE	89
4	Diskussion	92
4.1	IDENTIFIKATION VON AKTIVEN UND PASSIVEN MUSKELEIGENSCHAFTEN	92
4.1.1	KRAFT-GESCHWINDIGKEITS RELATION	92
4.1.2	SERIELL UND PARALLEL ELASTISCHE KOMPONENTE	94

4.1.3	KRAFT-LÄNGEN RELATION	96
4.1.4	EINFLUSS DER MODELLWAHL AUF DIE AKTIVE KRAFT-LÄNGEN RELATION	100
4.1.5	ABHÄNGIGKEIT DER MUSKELKRAFT VON DER KONTRAKTIONSGESCHICHTE	102
4.1.6	MUSKELAKTIVIERUNG	104
4.1.7	ELEKTROMECHANISCHES DELAY	104
4.1.8	ERMÜDUNGSEFFEKTE	106
4.2	ERFASSEN DER OBERFLÄCHENVERFORMUNG WÄHREND DER KONTRAKTION	107
4.3	BESTIMMUNG PASSIVER GEWEBEEIGENSCHAFTEN	111
4.4	CHARAKTERISIERUNG LOKALER EIGENSCHAFTEN VON APONEUROSEN	112
5	Schlussfolgerungen	115
6	Verzeichnisse	124
6.1	LITERATURVERZEICHNIS	124
6.2	VERZEICHNIS DER VERWENDETEN SYMBOLE UND WORTABKÜRZUNGEN	153
	Anhang	157
	Danksagung	167
	Lebenslauf	169
	Veröffentlichungen	170
	PEER-REVIEW ARBEITEN	170
	KONFERENZBEITRÄGE	171
	VORTRÄGE UND POSTER	171
	WEITERE PUBLIKATIONEN	173
	Ehrenwörtliche Erklärung	175

Abstract

Following activation, skeletal muscles generate forces and may change their initial length consequently. This enables living organisms to perform and regulate various movements which is one of the features of life.

In order to understand and describe the functionality of skeletal muscles, several muscle modelling approaches are in use. Muscle models include a contractile component (*CC*), different viscoelastic structures as well as anatomic features. The muscle force production can be described by various active and passive characteristics, including the classical muscle properties, such as the force-velocity relation, the force-length relation, muscle activation dynamics or the force-strain relation of the serial (*SEC*) and parallel (*PEC*) elastic component. Muscle force production can be affected by fatigue or history effects which are not yet fully understood. The experimental investigation and specification of individual muscle properties is an essential requirement for the functional understanding of contractions as well as for the numerical simulation of realistic contractions used in the medical, biological and biomechanical field. The aim of this work was the experimental determination of muscle-specific properties of different muscles as well as the further development of appropriate methods for the assessment of these properties focusing on the analysis of muscle-specific differences and their relevance for modelling.

In situ experiments were performed with isolated shank muscles (*M. gastrocnemius*, *M. plantaris*, *M. soleus*, *M. flexor digitorum longus*, *M. extensor digitorum* & *M. tibialis anterior*) of the New Zealand white rabbit (*Oryctolagus cuniculus*, $n = 33$). The assessment of muscle parameters was achieved using a simple Hill-type muscle model under consideration of the interaction between passive and contractile muscle elements. Moreover, the development of a novel method allowed for the simultaneous measurement of the three-dimensional surface deformation and the force response of the muscle during different contraction types (isometric, isokinetic & isotonic) for the first time. For the analysis of the passive material properties of the muscle tissue, uniaxial compression experiments were performed under consideration of the fascicle orientation as well as the muscle tissue deformation.

For all muscles investigated, classical Hill-type parameters were obtained. The muscles exhibited a hyperbolic force-velocity relation. The *M. soleus*, mainly composed of slow-twitch muscle fibres, did produce the smallest shortening velocity of $6.4 \pm 1.0 L_{CCopt}/s$. All other muscles, consisting of fast-twitch muscle fibres, did contract about twice as fast as the *Mm. solei*. For example, the maximum contraction velocity of the *M. gastrocnemius* was $13.5 \pm 1.7 L_{CCopt}/s$. Regarding the force-velocity relation, the strongest curvature was determined for *M. soleus*. The parameter *curv* describes the curvature of the force-velocity relationship and was 0.15 for the *M. soleus*. For other preparations, measured *curv* values ranged between 0.32 (*M. flexor digitorum longus*) and 0.47 (*M. gastrocnemius*) being 2-3-fold greater than the *curv* of the *M. soleus*. The maximum contraction velocities as well as the approximated *curv* values were in agreement with previously reported results of isolated muscles derived from other mammals under consideration of the muscle fibre type. The *SEC* force-strain relation of all muscles is composed of a toe region followed by a linear region, which started off at strains of 3%. The strain of the *SEC* at maximum isometric force (F_{im}) of the corresponding muscle was between 3.6% (*M. soleus*) and 5.7% (*M. plantaris*). This is in accordance with the literature. Only the *SEC* of the *Mm. gastrocnemii* showed more compliant properties (7.7% strain at F_{im}). This could be due to the complex architecture of the muscle consisting of a large proportion of aponeurosis tissue, which has a lower stiffness than tendinous tissue which may explain the more compliant *SEC* of the *M. gastrocnemius*. For the *PEC*, individual nonlinear properties were observed. Within the physiological measurement zone, for all muscles analysed the ascending limb, the plateau as well as various regions of the descending limb of the force-length curve could be examined. For the active force-length relation of the *CC* a very good compliance with the theoretical sarcomere force length curve could be identified. The maximum muscle tension of the preparations analysed ranged between 13.0 (*M. extensor digitorum longus*) and 22.0 N/cm² (*M. tibialis anterior*) which is in accordance with data derived from several shank muscles of different vertebrates. For the force-velocity relation, the force-length relation as well as the *SEC* force-strain relation only small standard deviations were determined, whereas there were large differences for the force-strain relation of the *PEC* which might be explained by heterogenous properties of titin-isoforms or potential variations of connective tissues within the skeletal muscle. Furthermore, muscle-specific fatigue effects occurred amongst the muscles investigated. For example, the force was reduced by 16.6% on average in *M. plantaris* and 0.9% in *M. soleus* during a long-term

isometric contraction. All muscles analysed showed a history dependence on force production. This includes two phenomena. On the one hand, muscles produce less force after a shortening contraction than during an isometric contraction at the same final muscle length (Force Depression, *FD*). On the other hand, muscles generate more force after an eccentric contraction than during an isometric contraction at the same final muscle length (Force Enhancement, *FE*). Approximated *FE* effects did not depend on the stretching velocity. In contrast, *FD* decreased with increasing shortening velocity. Despite these rather general trends, muscle-specific differences occurred, e.g. the *FE* for *M. plantaris* (17.1%) was more than 2-fold that of the *M. gastrocnemius* (7.7%). The *FD* observed were between 5.8% for *M. soleus* and 17.8% for *M. plantaris*, respectively. Furthermore, a novel method of optical measurement was developed to simultaneously determine the three-dimensional surface deformation and the force response of a contracting *M. soleus*. This method is based on the gray-scale value correlation and serves for contact-free laminar determination of surface deformation of a specimen. This enables the reconstruction and description of a three-dimensional surface geometry of the muscle for active or passive deformation. Additionally, this method allowed for differentiation between various tissues (tendon, aponeurosis & muscle tissue) during reconstruction of the muscle surface for the first time and the resulting findings may be essential for proper validation of three-dimensional muscle models. Furthermore, an anisotropic behaviour for cubic muscle samples was identified following uniaxial compression. It was found that the material response was softest when compressed in fibre direction. The stiffest material response was obtained when muscle fibres were oriented perpendicular to the loading direction. These results can jointly be used with the geometry measurement data for the validation of numerical muscle models used for description of passive behaviour of muscle tissue.

For the first time, a comprehensive data set of specific properties of all calf muscles as well as two shin muscles (*M. extensor digitorum* and *M. tibialis anterior*) of the New Zealand white rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) was obtained. There were partial enormous differences determined in muscle properties between several muscle sample preparations investigated. This should be accounted for the construction of muscle models in order to avoid faulty model simulations. The extensive data set presented in this work could serve for the construction and validation of muscle models as well as for the extension of state-of-the-art modelling approaches. Validated muscle models, using

individual muscle parameters, may deliver more realistic modelling predictions resulting in an enhanced understanding of muscle deformation and force generation during dynamic contractions. This might answer questions regarding the impact of surrounding muscle tissues (e.g. bone, cartilage, tendon or ligament) on the force production. Moreover, the modelling of entire muscle groups can be achieved under consideration of muscle-specific properties as well as their exact muscle architecture. Using realistic simulations of synergistic and antagonistic muscles, new insights derived from this research work may serve for the development of implants, surgery preparations or a performance increase in professional athletes in competitive sports.

Zusammenfassung

Muskeln sind in der Lage, durch Aktivierung Kräfte zu erzeugen und ihre Länge zu ändern. Somit ist es Organismen möglich, vielfältige Bewegungen auszuführen und zu regulieren. Dies stellt eine Grundbedingung für das Leben dar.

Um die Funktionsweisen der komplexen Muskulatur verstehen und charakterisieren zu können, werden unterschiedliche Modellierungsansätze verwendet. Muskelmodelle beinhalten neben dem kontraktile Element (*CC*) noch verschiedene elastische Strukturen sowie anatomische Gegebenheiten. Die Muskelkraftproduktion ist folglich von zahlreichen aktiven und passiven Charakteristika abhängig. Dazu zählen unter anderem die klassischen Muskeleigenschaften wie die Abhängigkeit der Muskelkraft von der Kontraktionsgeschwindigkeit und der Muskellänge, die Aktivierungsdynamik oder die Kennlinien der seriell- (*SEC*) und parallelelastischen (*PEC*) Komponenten. Darüber hinaus wird die Kraft, die ein Muskel generieren kann, von bislang nur teilweise verstandenen Phänomenen beeinflusst. Die muskuläre Ermüdung oder die Abhängigkeit der Muskelkraft von der Kontraktionsgeschichte werden dem zugeordnet. Die experimentelle Untersuchung und Spezifizierung der individuellen Muskeleigenschaften ist eine wesentliche Voraussetzung für das funktionelle Verständnis der Kontraktionsdynamik sowie für die Simulation realistischer Kontraktionen, welche zum Beispiel in der Medizin, Biologie oder Biomechanik durchgeführt werden. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Bestimmung individueller Eigenschaften verschiedener Muskeln und die Weiterentwicklung von Methoden zur Erfassung dieser Eigenschaften. Dabei liegt der Fokus auf der Analyse der muskelspezifischen Unterschiede und deren Bedeutung für die Modellsimulationen.

Es wurden *in situ* Experimente an isolierten Unterschenkelmuskeln (*M. gastrocnemius*, *M. plantaris*, *M. soleus*, *M. flexor digitorum longus*, *M. extensor digitorum longus* & *M. tibialis anterior*) des Kaninchens (*Oryctolagus cuniculus*, $n = 33$) durchgeführt. Die Approximation der Muskelparameter erfolgte anhand eines einfachen Hill-Typ Modells unter Beachtung der Interaktion zwischen passiven und kontraktile Muskelementen. Zudem wurde eine Methode entwickelt, die erstmals das gleichzeitige Aufzeichnen der dreidimensionalen Oberflächenverformung und der Kraftantwort des Muskels während verschiedener Kontraktionsformen (isometrisch, isokinetisch & isotonisch) ermöglicht.

Zur Analyse der passiven Materialeigenschaften von Muskelgewebe wurden uniaxiale Kompressionsversuche unter Berücksichtigung von Faserorientierung und Gewebeverformung vollzogen.

Für die untersuchten Muskeln konnten die klassischen Hill-Typ Eigenschaften ermittelt werden. Es wurde bei allen Präparaten eine hyperbolische Kraft-Geschwindigkeits Relation nachgewiesen. Der aus hauptsächlich Typ-I-Fasern (slow-twitch = ST) bestehende *M. soleus* besaß hierbei die geringste Kontraktionsgeschwindigkeit ($6,4 \pm 1,0 L_{CCopt}/s$). Alle weiteren in dieser Arbeit analysierten Muskeln, welche vorwiegend Typ-II-Fasern (fast-twitch = FT) enthalten, kontrahierten im Durchschnitt doppelt so schnell wie die *Mm. solei*. Beispielsweise betrug die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit des *M. gastrocnemius* $13,5 \pm 1,7 L_{CCopt}/s$. Zusätzlich wurde für den *M. soleus* die stärkste Krümmung der Kraft-Geschwindigkeits Relation konstatiert. Für den Parameter *curv*, dieser charakterisiert die Krümmung der konzentrischen Kraft-Geschwindigkeits Kurve, wurde bei den *Mm. solei* ein Wert von 0,15 festgestellt. Die ermittelten *curv*-Werte der anderen Präparate lagen zwischen 0,32 (*M. flexor digitorum longus*) und 0,47 (*M. gastrocnemius*) und waren folglich zwei- bis dreimal größer als beim *M. soleus*. Sowohl die eruierten Kontraktionsgeschwindigkeiten, als auch die approximierten *curv*-Werte entsprechen unter Berücksichtigung des Muskelfasertyps bereits publizierten Ergebnissen isolierter Muskeln anderer Kleinsäuger. Die *SEC* aller Muskeln wies bei geringen Dehnungen eine nichtlineare Fußregion auf. Daran schloss sich ein annähernd linearer Bereich an, welcher bei Dehnungen von etwa 3% begann. Die *SEC* der untersuchten Präparate wurde bei einer Krafteinwirkung in Höhe des isometrischen Kraftmaximums (F_{im}) des jeweiligen Muskels zwischen 3,6% (*M. soleus*) und 5,7% (*M. plantaris*) gedehnt, was in Übereinstimmung mit der Literatur ist. Allein die *SEC* der *Mm. gastrocnemii* zeigte nachgiebigere Eigenschaften (7,7% Dehnung bei F_{im}). Der Grund könnte die komplexe Architektur des Muskels sein. Diese besitzt relativ viel Aponeurosen Gewebe, welches eine geringere Steifigkeit hat als Sehnen Gewebe und somit die höhere Elastizität der gesamten *SEC* des *M. gastrocnemius* erklärt. Für die *PEC* der Muskelpräparate wurden nichtlineare Eigenschaften mit muskelspezifischem Ausmaß belegt. Des Weiteren wurde innerhalb des physiologischen Messbereichs für alle Muskeln der ansteigende Ast, das Plateau und auch Bereiche des absteigenden Astes der Kraft-Längen Kurve untersucht. Für die aktive Kraft-Längen Kurve des *CC* wurde eine sehr gute Übereinstimmung mit

der theoretischen Sarkomer Kraft-Längen Kurve nachgewiesen. Ferner wurden für die analysierten Präparate maximale Muskelspannungen zwischen 13,0 (*M. extensor digitorum longus*) und 22,0 N/cm² (*M. tibialis anterior*) berechnet. Dies ist in Übereinstimmung mit Literaturangaben für verschiedene Unterschenkelmuskeln von unterschiedlichen Wirbeltieren. Es wurden für die Kraft-Geschwindigkeits Relation, der Kraft-Längen Relation sowie für die Kraft-Dehnungs Kurve der SEC geringe Standardabweichungen ermittelt. Lediglich für die Verläufe im Kraft-Dehnungs Diagramm der PEC ergaben sich relativ große Unterschiede. Dies könnte durch heterogene Eigenschaften der Titin-Isoformen oder anhand des unterschiedlich stark auftretenden Bindegewebes im Muskelgewebe verursacht worden sein. Weiterhin wurden differente Ermüdungseffekte zwischen den untersuchten Muskelpräparaten deutlich. Die aktive Kraft reduzierte sich beispielsweise beim *M. plantaris* während langandauernder isometrischer Kontraktionen um durchschnittlich 16,6%/s und bei den *Mm. solei* um 0,9%/s. Außerdem zeigten alle Muskeln eine Geschichtsabhängigkeit der Muskelkraft. Darunter werden zwei Phänomene verstanden. Einerseits produzieren Muskeln infolge einer Verkürzungskontraktion weniger Kraft als bei isometrischen Kontraktionen bei der gleichen Muskellänge (Force Depression, FD). Andererseits erzeugen Muskeln nach aktiver Dehnung höhere Kräfte als bei isometrischen Kontraktionen mit gleicher Länge des Muskels (Force Enhancement, FE). Die approximierten FE-Effekte waren unabhängig von der Dehnungsgeschwindigkeit. Im Unterschied dazu nahm das FD mit zunehmender Verkürzungsgeschwindigkeit ab. Trotz dieser allgemeinen Befunde traten muskelspezifische Unterschiede auf. So wurde für den *M. plantaris* ein FE ermittelt, welches mit 17,1% etwas mehr als doppelt so groß war als beim *M. gastrocnemius* mit 7,7%. Die festgestellten FD-Effekte lagen zwischen 5,8% (*M. soleus*) und 17,8% (*M. plantaris*). Darüber hinaus konnte mit Hilfe einer für Muskelgewebe neu entwickelten optischen Messmethode die dreidimensionale Oberflächenverformung simultan zur Kraftantwort eines kontrahierenden *M. soleus* aufgezeichnet werden. Diese Methode beruht auf der Grauwertkorrelation und realisiert eine berührungslose, flächenhafte Bestimmung von Deformationen auf der Oberfläche des Prüfkörpers. Dies ermöglichte die Rekonstruktion und Beschreibung der 3D-Geometrie des Muskels für aktive oder passive Zustandsänderungen. Zusätzlich bot dieses Verfahren die Möglichkeit, bei der Rekonstruktion der Muskeleoberfläche zum ersten Mal zwischen den verschiedenen Gewebetypen (Sehnen-, Aponeurosen- & Muskelgewebe) zu unterscheiden. Die mit dieser Methode gewonnenen Erkenntnisse

sind für eine adäquate Validierung von dreidimensionalen Muskelmodellen erforderlich. Des Weiteren wurde ein anisotropes Materialverhalten für die untersuchten Muskelgewebeproben infolge uniaxialer Druckbeanspruchung detektiert. Bei Kompression der Präparate in Faserrichtung war die resultierende Spannung am geringsten. Die steifste Materialantwort wurde für die Beprobungsrichtung senkrecht zum Faserverlauf ermittelt. Diese mechanischen Ergebnisse können zusammen mit den Resultaten aus der Geometrievermessung zur Validierung von numerischen Modellen, welche die passiven Eigenschaften von Muskelgewebe beschreiben, verwendet werden.

Es konnte erstmals ein kompletter Datensatz an spezifischen Eigenschaften aller Wadenbeinmuskeln sowie der beiden Schienbeinmuskeln *M. tibialis anterior* und *M. extensor digitorum longus* des Kaninchens (*Oryctolagus cuniculus*) erstellt werden. Hierbei wurden zum Teil enorme Unterschiede in den Eigenschaften zwischen den verschiedenen Muskelpräparaten ermittelt, welche bei der Konstruktion von Muskelmodellen beachtet werden müssen, um fehlerhafte Modellsimulationen zu vermeiden. Der erarbeitete Datensatz steht für die Konstruktion und Validierung von Muskelmodellen sowie zur Erweiterung bestehender Modellierungsansätze zur Verfügung. Mit validen Muskelmodellen, die unter Verwendung von individuellen Muskelparametern realistische Modellvorhersagen ermöglichen, soll ein verbessertes Verständnis der Muskeldeformation und Kraftentwicklung während dynamischer Kontraktionen gewonnen werden. Infolgedessen sollen in Zukunft Fragen über die Einflussnahme des den Muskel umgebenden Gewebes, zum Beispiel Knochen, Knorpel, Sehnen oder Bänder, auf seine Kraftentwicklung beantwortet werden. Weiterführend wird die Modellierung von ganzen Muskelgruppen angestrebt, die unter Beachtung der muskelspezifischen Eigenschaften und in Kombination mit der exakten Architektur der entsprechenden Muskeln erfolgen muss. Anhand realistischer Simulationen von synergistisch respektive antagonistisch arbeitenden Muskeln sollen Erkenntnisse erlangt werden, die in vielfältigen Forschungsgebieten, beispielsweise bei der Entwicklung von Implantaten, der Planung von operativen Eingriffen oder zur Leistungssteigerung der Athleten im Spitzensport, eingesetzt werden können.

1 Einleitung

1.1 Muskulatur als Motor des Lebens

Die Muskulatur besitzt die Fähigkeit, nach Aktivierung eine Kraft zu erzeugen und die Länge zu verändern. Diese Eigenschaft ist für Lebewesen essentiell, da somit Bewegungen entstehen können. Durch die Bewegung ist es einem Organismus möglich, mit seiner Umwelt zu interagieren. Dies stellt einen elementaren Bestandteil des Lebens dar. Daher wird die Muskulatur auch als der „Motor des Lebens“ bezeichnet (Henk, 2009).

Die im Körper eines Säugetieres vorkommenden Muskeln werden anhand ihres histologischen Aufbaus in glatte und quergestreifte Muskulatur unterteilt. Zur Gruppe der quergestreiften Muskeln zählen die Herzmuskulatur und die Skelettmuskulatur.

Die quergestreifte Skelettmuskulatur wird willentlich angesteuert. Damit die erzeugte Kontraktionskraft auf den passiven Bewegungsapparat übertragen werden kann, sind Muskeln meist mit zwei oder mehreren Knochenelementen verbunden. Die Skelettmuskulatur repräsentiert in diesem Zusammenhang den aktiven Teil des Bewegungsapparates. Sowohl der quergestreifte Herzmuskel als auch die glatte Muskulatur, welche als kontraktiles Gewebe in inneren Organen oder Blutgefäßen vorkommt, unterliegen nicht der willkürlichen Kontrolle. Diese werden vom vegetativen Nervensystem innerviert.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Experimente zur Charakterisierung von Skelettmuskeln durchgeführt. Genauer gesagt wurden verschiedene aktive sowie passive Eigenschaften von unterschiedlichen Muskeln des Unterschenkels beim Kaninchen (*Oryctolagus cuniculus*) bestimmt. Daher soll im Folgenden eine kurze Beschreibung zur Anatomie und Funktionsweise dieses Muskeltyps erfolgen. Im Anschluss wird auf die Muskelmodellierung eingegangen, bevor verschiedene Eigenschaften des Skelettmuskels erläutert werden. Den Abschluss der Einleitung bildet die Darlegung der in dieser Arbeit verfolgten Aufgaben beziehungsweise Fragestellungen.

1.1.1 Aufbau und Funktion der Skelettmuskulatur

Die Skelettmuskulatur setzt sich im Wesentlichen aus passiven und kontraktile Muskelementen zusammen. Das kontraktile Gewebe des Muskels, welches aus Muskelfaserbündeln besteht, ist über passive Strukturen wie Sehnen und/oder Aponeurosen an das Skelett angeheftet. Ein Muskelfaserbündel enthält unterschiedlich viele Muskelfasern, die einen Durchmesser von 50-100 μm (Tittel, 1978) und eine Länge von etwa 20-90% der gesamten Muskellänge (Lieber & Blevins, 1989; Burkholder *et al.*, 1994) aufzeigen. Der Durchmesser von Muskelfasern ist innerhalb eines Muskels nahezu konstant, unterscheidet sich allerdings von Muskel zu Muskel in Abhängigkeit von der entsprechenden Funktion (Wick *et al.*, 2005). Die Muskelfasern bestehen aus parallel angeordneten Myofibrillen mit einer Dicke von 1-3 μm (Linß & Fanghänel, 1999). In den Myofibrillen sind die sogenannten Muskelfilamente eingebettet. Diese Eiweißstrukturen werden hauptsächlich in zwei Gruppen unterteilt. Die dünnen Aktinfilamente, welche aus den Proteinen Aktin, Troponin sowie Tropomyosin aufgebaut sind und die dicken Myosinfilamente, welche aus parallel angeordneten Myosinmolekülen bestehen. Am Ende der Myosinmoleküle befindet sich das Myosinköpfchen. In der Muskelfaser liegen die Aktin- und Myosinfilamente streng geordnet vor (Squire, 1997; Au, 2004). Dabei wird ein Myosinfilament von sechs Aktinfilamenten umgeben. Die Länge des Myosinfilamentes ist bei allen Säugetieren etwa gleich und beträgt rund 1,6 μm . Das Aktinfilament weist von Tier zu Tier unterschiedliche Längen auf. Angaben zu Aktinfilamentlängen unterschiedlicher Tiere können in zahlreichen Publikationen, beispielsweise Herzog *et al.* (1992), Page & Huxley (1963) oder Walker & Schrodt (1974), gefunden werden. Auf Ebene der Myofibrillen lassen sich neben den Aktin- und Myosinfilamenten auch noch weitere Proteine finden, welche als „tertiäre“ Filamente bezeichnet werden. Zu diesen zählen unter anderem das Nebulin, das Desmin oder auch das Riesenprotein Titin. Die Myofibrillen werden durch Z-Scheiben in zahlreiche, etwa 2,5 μm lange Sarkomere fraktioniert. Diese stellen die kleinsten funktionellen Einheiten der Skelettmuskulatur dar. Die circa 5 nm dünnen Filamente aus Aktin sind an den Z-Scheiben befestigt. Die 10 nm dicken Myosinfilamente liegen in der Mitte des Sarkomers und sind über das Titin mit der Z-Scheibe verbunden. Aufgrund der unterschiedlichen Lichtdurchlässigkeit der Filamente und der besonders regelmäßigen Anordnung von Aktin- und Myosinfilamenten werden unter einem Mikroskop die Querstreifen der Skelettmuskulatur sichtbar (Hanson & Huxley, 1953). Das lichtundurchlässige

anisotrope¹ Myosin wird demnach als A-Band und das lichtdurchlässige isotrope Aktin als I-Band bezeichnet. Im Zentrum einer I-Bande befindet sich die Z-Scheibe. Als H-Zone wird ein schmaler Bereich definiert, welcher nur Myosinfilamente enthält. Die M-Linie wird durch das Protein Myomesin gebildet, welches die Myosinfilamente in der Mitte des H-Bandes fixiert.

Darüber hinaus existieren im Muskel elastische Hüllstrukturen, welche hauptsächlich aus Kollagen bestehen und einen Anteil im Muskel von 1-10% ausmachen (Kjaer, 2004). Zu diesen Bindegewebshüllen zählen das den gesamten Muskel umgebende Epimysium, das Perimysium, welches die Muskelfasern zu funktionellen Bündeln zusammenfasst, sowie das Endomysium. Dieses umgibt einzelne Muskelfasern.

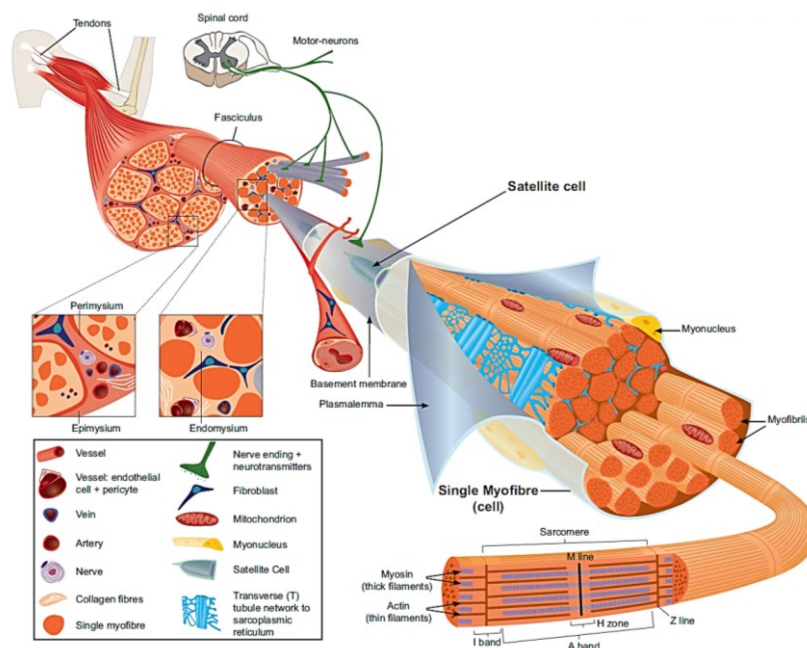


Abbildung 1 Schematische Darstellung der quergestreiften Skelettmuskulatur nach Tajbakhsh (2009).

Die quergestreifte Skelettmuskulatur bildet auf makroskopischer Ebene mit dem Knochensystem einen Verbund. Somit ist es einem Organismus möglich, mittels aktivierter Muskulatur den passiven Bewegungsapparat zu bewegen und zu bremsen (Dickinson *et al.*, 2000; Ahn & Full, 2002). Des Weiteren agieren Muskeln während der Lokomotion als Feder oder Dämpfer (Dickinson *et al.*, 2000; Wilson *et al.*, 2001). Zudem stabilisieren sie die Körperhaltung beziehungsweise Gelenkstellungen (Besier *et al.*, 2003). Auch können mit Hilfe der Skelettmuskulatur Gedanken oder Gefühle durch Mimik und Gestik, durch Sprechen oder Schreiben ausgedrückt werden (Fanghänel *et*

¹ Anisotropie = Abhängigkeit einer Eigenschaft von der Richtung. Gegenteil von Isotropie.

al., 2006). Darüber hinaus produziert und speichert die Muskulatur Wärme (Randall *et al.*, 2000; Schmidt *et al.*, 2005).

1.1.2 Ablauf einer Muskelkontraktion

Die Verkürzung der gesamten kontraktilen Komponente eines Muskels während der Kontraktion ist das Ergebnis sehr vieler Verkürzungen der seriell angeordneten Sarkomere. Dabei gleiten die dünnen Filamente aus Aktin zwischen die dicken Myosinfilamente in Richtung Mitte des Sarkomers. Dies wird als Gleitfilamenttheorie bezeichnet (Huxley & Niedergerke, 1954; Huxley & Hanson, 1954). Die Eigenlänge der Filamentproteine wird indessen nicht verändert. Anhand der von A. F. Huxley (1957) publizierten Querbrückentheorie konnte das Ineinandergleiten der Filamente erklärt werden. Im Folgenden wird der Ablauf einer Kontraktion beschrieben.

Erreichen Nervenaktionspotentiale die motorische Endplatte, erfolgt an dieser die synaptische Übertragung der Erregung auf die Muskelfasermembran. Daraufhin gelangt das Muskelaktionspotential über das transversale Tubulussystem weit in das Innere der Muskelfaser und springt auf das longitudinale Tubulussystem über (Schmidt *et al.*, 2000). Dort bewirkt es die Freisetzung von gespeicherten Kalziumionen und es erhöht sich die Konzentration von Kalzium im Sarkoplasma von etwa 10^{-8} auf circa 10^{-5} mol/l. Infolgedessen bindet sich das Kalzium an das Troponin und es kommt im Bereich des Troponin-Tropomyosin-Komplexes zu einer Konformationsänderung. Dadurch werden die blockierten Bindungsstellen für die Myosin-Querbrücken an den Aktinfilamenten frei. Die Myosinköpfe verbinden sich mit dem Aktin. Daraufhin wird das in den Myosinköpfen enthaltene Enzym ATPase aktiviert und hydrolysiert das gebundene Adenosintriphosphat (ATP) unter Komplexbildung mit Magnesiumionen. Es entstehen Adenosindiphosphat (ADP) und Phosphat (P). Löst sich das Phosphat aus dem Komplex, nehmen die Myosinköpfe, ausgehend von einer 90° -Stellung, eine 50° -Stellung ein. Die Abgabe von Adenosindiphosphat bringt schließlich die Myosinköpfe in ihre Endstellung von 45° und beendet das Filamentgleiten. Der Aktin-Myosin-Komplex ist nun stabil und kann nur durch eine erneute Bindung von ATP an die Myosinköpfe gelöst werden.

Nach Erlöschen des Membranpotentials schließen sich die Kalziumkanäle des sarkoplasmatischen Retikulums. Die im Sarkoplasma noch vorhandenen Kalziumionen

werden anhand von Kalziumpumpen aktiv zurück in das longitudinale Tubulussystem befördert. Folglich sinkt die Kalziumionenkonzentration im Zytosol soweit ab, dass sich der Troponin-Tropomyosin-Komplex zurück an die Bindungsstellen für das Myosin an den Aktinfilamenten heftet und diese wieder blockiert.

1.1.3 Frequenzierung und Rekrutierung

Erreicht ein Reiz die Muskelfasermembran, nachdem die Refraktärzeit² verstrichen ist, erfolgt eine erneute Erregung der Muskelzelle. Findet dies vor der vollständigen Erschlaffung des Muskels statt, kommt es zu einer Summation der Kontraktionsantwort. Mit zunehmender Steigerung der Erregungsfrequenz verschmelzen die Kontraktionen, bis ein vollständiger Tetanus³ vorliegt. Findet eine Stimulation mit einer Reizfrequenz statt, welche über der tetanischen Frequenz liegt, wird kein weiterer Kraftanstieg erzeugt.

Neben der Erhöhung der Erregungsfrequenz kann ein Kraftanstieg auch durch ein systematisches Hinzuschalten von motorischen Einheiten erfolgen. Laut dem „size principle“ von Henneman *et al.* (1965) werden bei Kontraktionsbeginn kleine motorische Einheiten mit meist langsamen Muskelfasern rekrutiert. Mit zunehmender Kraftentfaltung werden immer größere motorische Einheiten mit schneller kontrahierenden Fasern hinzugeschaltet.

Diese beiden Mechanismen zur Kraftentwicklung sind keine unabhängig voneinander ablaufenden Gesetzmäßigkeiten, sondern interferieren während der Kontraktion des Muskels (Latash, 2008).

1.1.4 Kontraktionsformen

In Abhängigkeit von äußeren Gegebenheiten wird zwischen folgenden Formen der Muskelkontraktion differenziert. Bei einer isometrischen Kontraktion bleibt die Länge des Muskels während der Spannungsentwicklung konstant. Eine isotonische

² Refraktärzeit = Zeitspanne, in der ein Neuron nicht auf eine Depolarisation reagieren kann.

³ Vollständiger Tetanus = Dauerkontraktion eines Skelettmuskels, die durch eine sehr schnelle, durch anhaltende Reizung ausgelöste Aufeinanderfolge von Aktionspotentialen hervorgerufen wird.

Kontraktion ist dadurch charakterisiert, dass sich die Muskellänge bei gleichbleibender Spannung verändert. Die im Alltag oder Sport hauptsächlich vorkommende Kontraktionsform, bei der sich simultan die Spannung und die Länge des Muskels ändern, wird als auxotonische Kontraktion bezeichnet. Wird ein Widerstand mit gleich bleibender Geschwindigkeit überwunden oder verlängert sich ein aktivierter Muskel mit konstanter Geschwindigkeit, spricht man von einer isokinetischen Kontraktion.

Auch können die Längen- und Spannungsänderungen eines Muskels während des Kontrahierens nacheinander stattfinden. Wird zunächst eine isotonische Kontraktion vollzogen, auf welche eine isometrische Kontraktionsphase folgt, liegt eine Anschlagszuckung vor. Schließt sich an eine isometrische eine isotonische Kontraktionsform an, wird dies als Unterstützungszuckung definiert.

Zudem wird zwischen einem konzentrischen und einem exzentrischen Arbeitscharakter unterschieden. Erfolgt eine Verkürzung des Muskels während der Kontraktion, handelt es sich um einen konzentrischen Arbeitscharakter. Findet während der Muskularbeit eine Dehnung des Muskels statt, liegt ein exzentrischer Arbeitscharakter vor.

1.1.5 Muskelfasertypen

Die Skelettmuskulatur setzt sich je nach Funktion aus verschiedenen Muskelfasertypen zusammen. Diese variieren bezüglich ihrer strukturellen, funktionellen, metabolen oder molekularen Eigenschaften.

Grundsätzlich wird zwischen zwei Muskelfasertypen differenziert. Das sind zum einen die Typ-I-Fasern, welche auch als die langsamen (slow-twitch = ST), dünnen oder roten Muskelfasern bekannt sind. Dieser Fasertyp wird hauptsächlich bei geringer Intensität belastet und ist für energiesparende unermüdliche Halteleistungen geeignet. Zum anderen gibt es die schnellen (fast-twitch = FT), dicken oder weißen Typ-II-Fasern, die vor allem bei schnellkräftigen und kurzanhaltenden Beanspruchungen agieren. Die Typ-II-Fasern werden wiederum in Subgruppen unterteilt. Es existieren schnell-oxidative Typ-IIa Fasern (FTO), schnell-glykolytische Typ-IIb/IIx Fasern (FTG) und intermediäre Fasern, in denen verschiedene MHC⁴-Isoformen vorkommen.

⁴ MHC = Myosin Heavy Chain. Schwere Kette der dicken Filamente im Sarkomer.

1.2 Muskelmodellierung

Unter Modellierung versteht man die reduzierte Beschreibung von realen Systemen oder Prozessen. Mit Hilfe von Modellen und dazugehörigen Zustandsgrößen sollen Simulationen ermöglicht werden, um die natürliche Realität charakterisieren, erklären und prognostizieren zu können. Mit diesem Instrument eröffnet sich die Chance, ethisch bedenkliche, risikobehaftete oder einfach mit vorhandenen Methoden nicht messbare Sachverhalte zu analysieren. Beispielsweise wurden auf diese Art und Weise Mechanismen ausgestorbener Arten (Hutchinson *et al.*, 2005; Sellers *et al.*, 2005) oder evolutive Veränderungen (Wang *et al.*, 2004) untersucht. Die anhand der Modellierung gewonnenen Erkenntnisse sollen wiederum auf die Realität übertragbar sein.

Innerhalb der Biomechanik wird unter anderem daran gearbeitet, die Mechanismen zur Erzeugung und Regulation von Bewegungen verschiedener Organismen kennenzulernen, zu deuten und zu verstehen. Direkt an der Bewegungsausführung beteiligt ist die Muskulatur. Um das bestehende Wissen über die Struktur oder die Funktionsweise von Muskeln zu erweitern und somit das Verständnis über die Kontraktionsdynamik zu verbessern, wurden und werden Muskelmodelle entwickelt.

1.2.1 Muskelmodelle

Die Modellierung von Muskulatur hat das Ziel, das Kontrahieren realistisch zu simulieren und somit Prognosen zur Muskelkraftentwicklung während dynamischer Kontraktionen zu ermöglichen. Um dies zu erreichen, werden in das Muskelmodell die physiologischen Kennlinien der verschiedenen Strukturen des Muskel-Sehnen-Komplexes in Form von mathematischen Gleichungen implementiert.

Unter den verschiedenen Modellierungsansätzen haben sich die phänomenologischen Hill-Typ Muskelmodelle (Hill, 1938) hinsichtlich ihrer Handhabbarkeit oder des umfangreichen experimentellen Datensatzes gegenüber den biophysikalischen Huxley-Typ Modellen (Huxley, 1957) behauptet (Lloyd & Besier, 2003; Siebert *et al.*, 2008; McGowan *et al.*, 2010). Mit beiden Modelltypen kann die Kontraktionsdynamik von isolierten Skelettmuskeln beschrieben werden. Allerdings nur in einer Dimension. Soll eine dreidimensionale Muskelmodellierung erfolgen, wird häufig die Finite-Elemente-

Methode angewendet. Mit dieser Methode, bei welcher die Modellkörper in kleine Elemente diskretisiert werden, kann die reale Geometrie des Muskels berücksichtigt werden.

Die Muskelmodellierung findet in zahlreichen Anwendungsgebieten ihren Einsatz. Sie wird innerhalb der Grundlagenforschung dazu verwendet, das Verständnis über die Funktionsweise der Muskulatur zu verbessern. Die Muskelmodellierung soll an dieser Stelle dazu beitragen, neue Erkenntnisse zur Kontraktionsdynamik (Meier & Blickhan, 2000; Siebert *et al.*, 2014a) zu gewinnen oder die funktionellen Strukturen des Muskels (Rode *et al.*, 2009a; Till *et al.*, 2010) besser zu verstehen. Des Weiteren werden in anwendungsbezogenen Forschungsgebieten valide Muskelmodelle in Muskel-Skelett-Modelle implementiert. Mit deren Hilfe sollen realistische Simulationen durchgeführt werden, um beispielsweise die Bewegungsformen von Organismen (Wehner *et al.*, 2009) oder wirkende Mechanismen während der Bewegungsausführung (Wagner & Blickhan, 2003) zu untersuchen. Die Muskel-Skelett-Modelle werden aber auch für die individuelle Planung von operativen Eingriffen (Holzbaur *et al.*, 2005) oder für die Entwicklung von Prothesen (Markowitz *et al.*, 2011) herangezogen. Ein weiteres Forschungsfeld für die Anwendbarkeit von Muskel-Skelett-Modellen stellt die Sportwissenschaft dar. In diesem Bereich soll die Wirkungsweise von Muskeln bei der Bewegungsausführung analysiert und optimiert werden, um die Leistungsfähigkeit des Sportlers zu erhöhen (Neptune *et al.*, 2009). Darüber hinaus werden Muskel-Skelett-Modelle in Fachgebieten eingesetzt, in denen die experimentelle Untersuchung im Labor nicht möglich ist. Ein Beispiel hierfür ist die Unfallforschung (Chang *et al.*, 2008; Iwamoto *et al.*, 2012), bei der unter anderem Aufprallexperimente durchgeführt werden. Es können auf diese Weise verschiedene Szenarien simuliert werden, um neue Konstruktionen während der Entwicklungsphase hinsichtlich ihrer Risikofaktoren zu prüfen.

1.2.2 Huxley-Typ Muskelmodelle

Das Muskelmodell vom Huxley-Typ stellt die Kontraktion auf Ebene der Sarkomere dar. Es gibt die Mikrostruktur des Muskels wieder und charakterisiert die Umwandlung von chemischer in mechanische Energie bei Muskelverkürzungen. Die Veröffentlichung der Gleitfilament- (Huxley & Niedergerke, 1954; Huxley & Hanson, 1954) sowie der

Querbrückentheorie (Huxley, 1957) ermöglichte die Reproduktion des hyperbolischen Kraft-Geschwindigkeits Verlaufs (Hill, 1938) und konnte den Zusammenhang zwischen isometrischer Kraft und Filamentüberlappung erklären (Abbott & Wilkie, 1953; Gordon *et al.*, 1966). Zudem war es anhand der Querbrückentheorie (Huxley, 1957) erstmals möglich, die Energiefreisetzung während der Muskelkontraktion zu begründen. Eine Überarbeitung der Querbrückentheorie wurde von Huxley & Simmons (1971) publiziert. In dieser erfolgte eine Erweiterung der Theorie um die Annahme, dass die Querbrücken unterschiedliche Bindungszustände einnehmen können. Zuvor bestand die Auffassung, dass die Querbrücken entweder losgelöst oder verbunden sind. Dies führte allerdings zu Modellvorhersagen, die mit verschiedenen experimentellen Ergebnissen nicht übereinstimmten.

1.2.3 Hill-Typ Muskelmodelle

Das Hill-Typ Muskelmodell (Hill, 1938) beschreibt das mechanische Verhalten des gesamten Muskels, welcher im Sinne einer funktionellen Strukturierung aus einem kontraktilem Element und einer Reihe viskoelastischer⁵ Komponenten besteht. Diese sind sowohl in Serie als auch parallel zum kontraktilem Element angeordnet. Zur seriell elastischen Komponente zählen die Sehnen und Aponeurosen, die Elastizität der Querbrücken (Ford *et al.*, 1977) und auch die Elastizität der Myofilamente (Sugi & Tameyasu, 1979). Die Bindegewebshüllen des Muskels, intermediäre Filamente, verschiedene Membranen sowie das Riesenprotein Titin werden zur parallel elastischen Komponente zusammengefasst. Die im Experiment ermittelten Kennlinien des Muskels werden bei diesem Ansatz den verschiedenen Elementen des Modells zugeordnet. Die Kraft-Geschwindigkeits Relation sowie die Kraft-Längen Abhängigkeit sind die charakteristischen Kennlinien der aktiven kontraktilem Komponente. Die bei Muskeldehnungen erzeugten passiven Kräfte entstehen in den elastischen Strukturen.

Für die Approximation der aktiven Kraft im kontraktilem Muskelement (F_{cc}) wird bei Hill-Typ Muskelmodellen der folgende Produktansatz verwendet:

$$F_{cc} = Act \cdot F_{im} \cdot FL \cdot FV. \quad (1.1)$$

⁵ Viskoelastische Stoffe weisen Relaxation, Kriechverhalten und Hysterese auf.

Hierbei setzt sich die aktive Kraft des kontraktiven Elements aus der Aktivierung (Act), dem isometrischen Kraftmaximum (F_{im}), der normierten Kraft-Längen Relation (FL) sowie der normierten Kraft-Geschwindigkeits Beziehung (FV) zusammen.

Laut Siebert *et al.* (2008) sind die zwei gebräuchlichsten Hill-Typ Modelle aufgrund ihrer Komponentenanzordnung mechanisch unterschiedlich. Im Modell $[CC+SEC]$ ist die PEC parallel zum CC und zur SEC angeordnet. Anders im Modell $[CC]$, in welchem sich das kontraktile Element in Serie zur SEC und parallel zur PEC befindet (Abbildung 2).

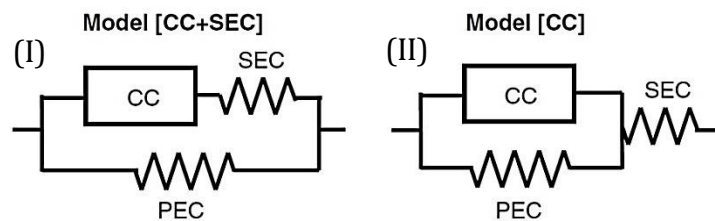


Abbildung 2 Darstellung der Hill-Typ Muskelmodelle (I) $[CC+SEC]$ und (II) $[CC]$ aus schematischer Sicht nach Siebert *et al.* (2008).

In der Arbeit von Rode *et al.* (2009b) konnte für den *M. soleus* der Katze nachgewiesen werden, dass unter Verwendung des Modells $[CC]$ die aktive Maximalkraft höhere Werte annahm (etwa 10%) als mit Modell $[CC+SEC]$. Der Grund hierfür ist die Verkürzung des kontraktiven Elements während einer Kontraktion, welche gleichzeitig zu einer Verkürzung der parallel elastischen Komponente und somit zu einer Verringerung der passiven Kraft innerhalb der PEC führt. Das Modell $[CC]$ ermöglicht folglich unter Berücksichtigung der internen Muskelelastizitäten die Berechnung der aktiven Kraft der kontraktiven Komponente, sowie die Bestimmung realistischer Muskeleigenschaften (Kraft-Geschwindigkeits Relation, optimale Muskelfaserlänge, Steifigkeiten der SEC und der PEC). Im Gegensatz dazu wird mit dem Modell $[CC+SEC]$ die Interaktion zwischen den seriell und parallel elastischen Strukturen nicht beachtet, was zur Bestimmung unphysiologischer Muskeleigenschaften führt (Siebert *et al.*, 2008).

1.2.4 Finite-Elemente Muskelmodelle

Anhand der Finite-Elemente-Methode (FEM) können mechanische Eigenschaften von Körpern modelliert werden. Demnach ist bei dieser Methode die dreidimensionale Körperform wesentlich. Mit Hilfe der FEM ist es möglich, im Körper entstehende

Belastungen, beispielsweise infolge einer äußeren Krafteinwirkung, zu bestimmen und die auftretenden Deformationen des Körpers zu berechnen. Die korrekte Wahl von Modellparametern sowie die Validierung anhand experimenteller Untersuchungen sind für das Modellieren mittels FEM essentiell.

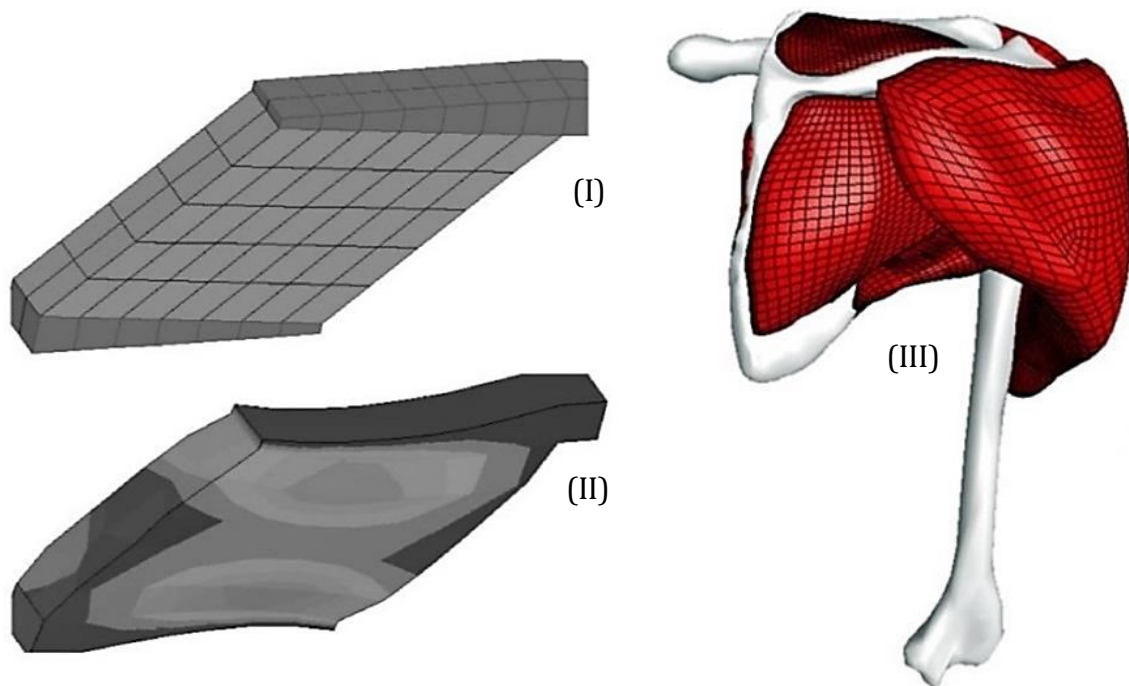


Abbildung 3 Anhand der FEM diskretisierte Muskelgeometrien. Links ein Modell im (I) undeformierten und im (II) deformierten Zustand, aus Johansson *et al.* (2000). Infolge der Aktivierung kommt es zur Kontraktion des Muskelgewebes und der hydrostatische Druck steigt an. Die Druckverteilung wird anhand der Konturierung des Muskelgewebes im deformierten Zustand deutlich. Rechts ein Modell eines Muskel-Skelett-Systems einer humanen Schulter nach Webb *et al.* (2012). Anhand moderner Methoden kann die Geometrie von Knochen und Muskeln exakt bestimmt und rekonstruiert werden, was realistische Simulationen ermöglicht.

Die Muskelmodellierung mittels FEM bietet die Gelegenheit, die realen Geometrien der verschiedenen Muskeln zu berücksichtigen und somit realistische dreidimensionale Verformungen abzubilden. Auch können Kraftverteilung, Trägheitseinflüsse oder entstehende Drücke im Muskel während der Kontraktion berechnet werden. Dies kann zu einem verbesserten Verständnis über die Dynamik des Kontraktionsprozesses führen. Die Modellierung von Muskulatur anhand der Finite-Elemente-Methode ist auf die Verwendung von muskelspezifischen Eigenschaften angewiesen, da die individuellen Merkmale der verschiedenen Muskeln ein unterschiedliches Kontraktionsverhalten bedingen und somit die Resultate der Simulation entscheidend prägen (Neptune *et al.*,

2009). Momentan gibt es noch kein validiertes FE-Muskelmodell, welches zum einen die reale Architektur des Muskels berücksichtigt und zum anderen die Kraftentwicklung sowie die Verformung des Muskels reproduziert.

1.3 Muskeleigenschaften

Im Verlaufe der Evolution haben sich die in einem Organismus vorkommenden Skelettmuskeln an entsprechende Gegebenheiten, Aufgaben oder Beanspruchungen angepasst. Die morphologische Adaptation generierte dabei funktionelle Unterschiede zwischen den verschiedenen Muskeln, da die Kontraktionseigenschaften von den architektonischen Muskelparametern maßgeblich bestimmt werden.

Für die Untersuchung von Skelettmuskulatur werden diverse Methoden angewendet. Die dreidimensionale Muskelarchitektur kann mit Verfahren wie beispielsweise dem manuellen Scannen der Faszikelverläufe (Kim *et al.*, 2007; Schenk *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2015) oder der Diffusions-Tensor-Bildgebung (Heemskerk *et al.*, 2009; Hiepe *et al.*, 2014) erfasst werden. Das Ermitteln der passiven Eigenschaften von Sehnen-, Aponeurosen- oder Muskelgewebe erfolgt durch Zug-, Druck- oder Scherversuche (van Looke *et al.*, 2008; Böl *et al.*, 2014; Böl *et al.*, 2015a). Die individuellen Kennlinienverläufe hinsichtlich aktiver Muskeleigenschaften werden infolge elektrischer Stimulation eruiert. Hierzu können die verschiedenen Muskeleigenschaften zum einen durch speziell dafür durchgeführte Experimente festgestellt werden (Siebert, 2004). Dieses Vorgehen ist auch als kombinierte Methode bekannt. Zum anderen können die Eigenschaften des Muskels mit der sogenannten ISOFIT-Methode (Wagner *et al.*, 2005) berechnet werden. Diese Methode der nichtlinearen Regression ermöglicht die Identifikation spezifischer Eigenschaften des Muskels anhand einer geringen Anzahl an isokinetischen Muskelkontraktionen. Im Folgenden werden die verschiedenen Charakteristika der Skelettmuskeln kurz dargestellt.

1.3.1 Kraft-Längen Relation

Die Krafterzeugung eines Muskels ist von seiner Länge abhängig (Blix, 1892), genauer gesagt vom Grad der Überlappung der Aktin- und Myosinfilamente im Sarkomer (Lieber

& Bodine-Fowler, 1993). Anhand der von Huxley (1957) veröffentlichten Querbrückentheorie steht die Anzahl der verbundenen Querbrücken in einem proportionalen Verhältnis zur vom Sarkomer aktiv erzeugten Kraft. Die größte isometrische Kraft des kontraktiven Elements wird bei maximaler Überlappung der beiden Eiweißstrukturen Aktin und Myosin erreicht. Diese optimale Sarkomerlänge liegt bei etwa 2 bis 2,25 μm (siehe Abbildung 4).

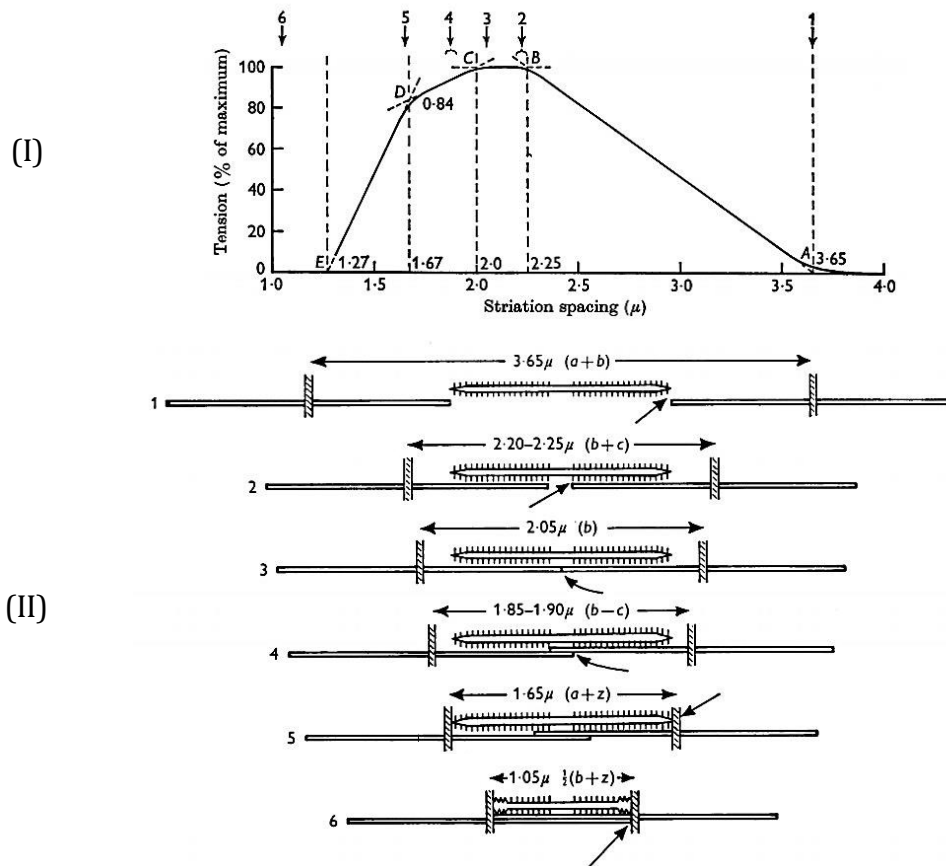


Abbildung 4 Charakteristische Beziehung zwischen Kontraktionskraft, Länge eines Sarkomers und Überlappung der Filamente nach Gordon *et al.* (1966). I, Isometrische Kraft relativ zum Kraftmaximum in Abhängigkeit von der Sarkomerlänge. II, Überlappung von Myosin- und Aktinfilamenten bei unterschiedlichen Sarkomerlängen.

Bei Reduzierung des Überlappungsgrades beispielsweise durch Dehnung verringert sich die vom Sarkomer produzierte Kraft. Die Kraft-Längen Abhängigkeit lässt sich auf Sarkomerebene anhand bekannter Längen der Myofilamente berechnen (Gordon *et al.*, 1966). Die Kraft-Längen Relation des Muskels wird von der Muskelfaserlänge, dem Muskelquerschnitt und der Muskelarchitektur geprägt. Diese Relativität der Muskelkraft von der zugrunde liegenden Muskellänge wird durch eine Serie von isometrischen Kontraktionen bei unterschiedlichen Längen bestimmt.

1.3.2 Kraft-Geschwindigkeits Relation

Die Generierung von Muskelkraft ist von der Kontraktionsgeschwindigkeit abhängig. Im konzentrischen Arbeitsbereich besteht zwischen der erzeugten Kraft des Muskels und der Kontraktionsgeschwindigkeit ein hyperbolischer Zusammenhang. Diese konstitutive Kausalität wurde von Hill (1938) veröffentlicht und in der Folgezeit durch zahlreiche Studien bestätigt. Entspricht eine Last genau dem Kraftmaximum des Muskels, erfolgt eine isometrische Kontraktion. Das heißt, es tritt keine Längenänderung des Muskels ein und es kann keine Kontraktionsgeschwindigkeit konstatiert werden. Bei Lasten über der entsprechenden Maximalkraft resultieren negative Geschwindigkeiten im Kraft-Geschwindigkeits Verlauf und der aktive Muskel-Sehnen-Komplex wird gedehnt. Dabei lässt sich ein weiterer exzentrischer Kraftanstieg beobachten, welcher anhand einer Hyperbelfunktion wiedergegeben werden kann (siehe Abbildung 5).

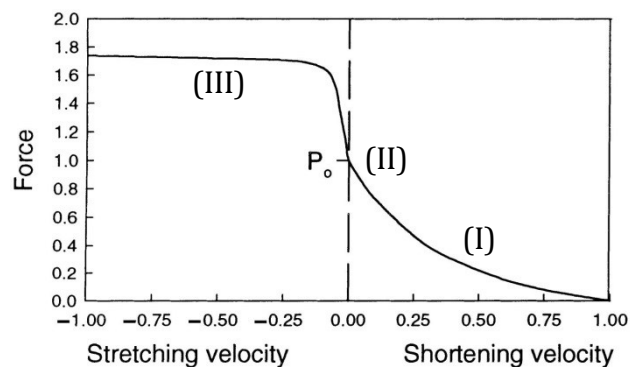


Abbildung 5 Kraft-Geschwindigkeits Relation für (I) konzentrische Verkürzungen und (III) exzentrische Dehnungen des Muskels nach Allen (2001). An der Stelle (II) ist der Geschwindigkeitsnullpunkt. Hier erfolgt der Übergang vom konzentrischen zum exzentrischen Bereich. Dieser Übergang ist nach Katz (1939) durch eine Unstetigkeit der Steigung gekennzeichnet.

Die Kraft-Geschwindigkeits Relation kann durch eine Serie von isotonischen Kontraktionen bestimmt werden (James *et al.*, 1996; Askew & Marsh, 1998). Hierbei kontrahiert der Muskel gegen einen definierten Widerstand und es wird die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit registriert. Die Kraft-Geschwindigkeits Abhängigkeit kann aber auch mit der sogenannten „quick-release“ Methode ermittelt werden (Hill, 1938; Stevens, 1993; Krylow & Sandercock, 1997). Bei diesem methodischen Vorgehen erfolgt zunächst eine isometrische Kontraktion. Darauf folgt ein Kraftsprung und es wird die maximale Kontraktionsgeschwindigkeit gegen eine vorgegebene Last festgestellt. Eine Serie von Kontraktionen gegen differente Lasten ergibt die Kraft-Geschwindigkeits

Kurve des Muskels. Des Weiteren kann die Kraft-Geschwindigkeits Relation durch isokinetische Experimente bestimmt werden (de Haan *et al.*, 1989; Iwamoto *et al.*, 1990). Dabei wird in Abhängigkeit von vorgegebenen Geschwindigkeiten die vom Muskelpräparat produzierte Kraft erfasst.

Wie im Kapitel 1.1.5 bereits beschrieben, gibt es zwei verschiedene Muskelfasertypen. Es wird in langsame und schnelle Fasern unterteilt. Die beiden Fasertypen weisen eine unterschiedlich stark ausgeprägte Krümmung der Kraft-Geschwindigkeits Relation im konzentrischen Arbeitsbereich (*curv*) auf. Diese ist bei Muskeln mit langsamen ST-Fasern stärker gekrümmt als bei Muskeln, die vorrangig schnelle FT-Fasern enthalten (Close, 1972; Herzog, 2008). Auch wird die maximale Kontraktionsgeschwindigkeit (v_{CCmax}) durch den im Muskel vorhandenen Fasertypen geprägt. Dies kann anhand von Ergebnissen demonstriert werden, welche Ranatunga (1984) publizierte. Er untersuchte den *M. soleus* (ST-Fasern) sowie den *M. extensor digitorum longus* (FT-Fasern) der Ratte. Es wurden maximale Kontraktionsgeschwindigkeiten von $7,02 \pm 0,35$ Faserlängen pro Sekunde [L_{FaL}/s] für den *M. soleus* und $13,00 \pm 0,45$ L_{FaL}/s für den *M. extensor digitorum* ermittelt. Die Abhängigkeit der beiden Parameter *curv* und v_{CCmax} vom Fasertyp wurde von zahlreichen Veröffentlichungen für humane oder tierische Präparate bestätigt, unter anderem Close (1972), Brooks *et al.* (1990), Rome *et al.* (1990), Bottinelli *et al.* (1996), He *et al.* (2000) oder Gilliver *et al.* (2009).

1.3.3 Seriell elastische Muskelkomponente

Im Muskel-Sehnen-Komplex (MTC) sind viskoelastische Strukturen vorhanden, welche sowohl seriell als auch parallel zum kontraktile Element angeordnet sind. Wie bereits in Kapitel 1.2.3 erwähnt, werden die Sehnen, die Aponeurosen, die Elastizität der Querbrücken oder auch die Elastizität der Myofilamente der serienelastischen Komponente zugeordnet. Die *SEC* der Muskulatur fungiert bei der Übertragung von aktiven oder passiven Kräften auf Elemente des Skeletts, so dass Bewegungen ausgelöst werden können. Die *SEC* wirkt auch als Energiespeicher und/oder Dämpfer. Die Eigenschaften der *SEC* unterscheiden sich interindividuell sowie intermuskulär je nach Funktion des entsprechenden Muskels. Folglich werden in der Literatur unterschiedliche Angaben zu den Eigenschaften der *SEC* gefunden. Beispielsweise wurden für die Bestimmung von Steifigkeitsparametern der Sehne verschiedene

Dehnungen zwischen 2-5% bei einer Krafteinwirkung, welcher der maximalen isometrischen Kraft des zugrunde liegenden Muskels entspricht, publiziert.

Da der Einfluss der Querbrücken beziehungsweise der Myofilamente auf die serielle Elastizität vergleichsweise gering ist, werden hauptsächlich die Sehnen und die Aponeurosen der seriell elastischen Komponente zugeordnet (Zajac, 1989). Beide Muskelbestandteile bestehen aus kollagenen Fasern und werden anhand nichtlinearer Spannungs-Dehnungs Kurven beschrieben (Lieber *et al.*, 1992; Scott & Loeb, 1995). In der Abbildung 6 sind die von Lieber *et al.* (1992) veröffentlichten Kraft-Dehnungs Kennlinien für Aponeurosen- und Sehnengewebe des *M. semitendinosus* vom Frosch dargestellt. Es wird das nichtlineare Verhalten dieser beiden Gewebetypen deutlich. Auch wird in dieser Darstellung ersichtlich, dass bei diesem Muskel das Sehnengewebe im Vergleich zum Aponeurosengewebe eine höhere Steifigkeit besitzt. Dass Sehnen und Aponeurosen unterschiedliche Steifigkeiten aufweisen, konnte in verschiedenen Publikationen für menschliche oder tierische Muskelpräparate nachgewiesen werden (Huijing & Ettema, 1988; Ker *et al.*, 1988; Zajac, 1989; Maganaris & Paul, 2000b). Vergleichbare Spannungs-Dehnungs Kennlinien für Sehnen- und Aponeurosengewebe wurden hingegen von Trestik & Lieber (1993) für den *M. gastrocnemius* des Frosches oder von Scott & Loeb (1995) für den *M. soleus* der Katze dokumentiert.

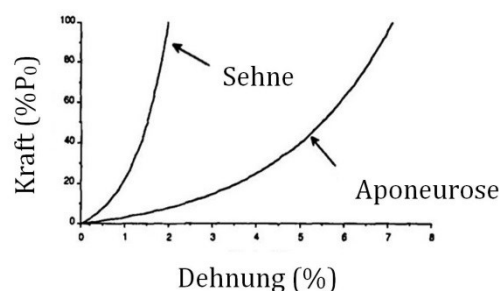


Abbildung 6 Kraft-Dehnungs Kennlinien für Sehnen- und Aponeurosengewebe des *M. semitendinosus* vom Frosch (modifizierte Abbildung nach Lieber *et al.*, 1992). Für das Aponeurosengewebe wurde im Vergleich zur Sehne eine größere Nachgiebigkeit aufgezeigt. In der Originalabbildung ist zusätzlich die Kennlinie für den Knochen-Sehnen-Übergang dargestellt, auf welche hier verzichtet wurde.

Die Charakterisierung der serienelastischen Muskelkomponente kann anhand einer Parameterbestimmung unter Berücksichtigung der Verkürzung des kontraktiven Elements erfolgen (van Zandwijk *et al.*, 1997). Hierfür wird infolge einer isometrischen Kontraktion bei optimaler Muskellänge eine sehr schnelle isokinetische Kontraktion im konzentrischen Arbeitsbereich durchgeführt. Die Länge der isokinetischen Rampe muss

dabei so gewählt werden, dass eine Kraftreduktion bis unter 0 Newton stattfindet. Dies wird in der Literatur als „controlled-release technique“ bezeichnet. Insofern die Kraft-Geschwindigkeits Relation des Muskels bekannt ist, wird aus dem Kraft-Zeit Verlauf der isokinetischen Kontraktion die Verkürzung des kontraktiven Elements berechnet. Anschließend wird diese von der Verkürzung des gesamten Muskel-Sehnen-Komplexes subtrahiert. Daraus resultiert die Verkürzung der *SEC*, anhand welcher die Berechnung der Eigenschaften der seriell elastischen Komponente erfolgt (Winters & Woo, 1990).

Eine weitere Methode zur Bestimmung der Eigenschaften der im Muskel vorhandenen seriell elastischen Strukturen stellen die sogenannten „step-and-ramp-shortening“ Experimente dar (Curtin *et al.*, 1998). Anhand dieser methodischen Verfahrensweise ist es möglich, die Spannungs-Dehnung Kurve der serienelastischen Muskelkomponente zusammen mit der Kraft-Geschwindigkeits Abhängigkeit des Muskels zu ermitteln. Die Versuche beginnen mit einer isometrischen Kontraktion bei optimaler Muskellänge, so dass die seriell elastischen Strukturen maximal gedehnt werden. Darauf folgt eine sehr schnelle Längenänderung, dem sogenannten Step, wodurch sich die serienelastische Muskelkomponente entlastet. Anschließend wird eine isokinetische Rampe vorgegeben und das Muskelpräparat generiert entsprechend der Kraft-Geschwindigkeits Relation eine konstante Kraft. Dabei stellt sich ein Kraftplateau ein, wenn die Kraft der seriell elastischen Komponente der Kraft des isokinetisch arbeitenden Muskels entspricht. Sowohl die Kraft als auch die Rampengeschwindigkeit zum Zeitpunkt des Plateaus werden für die Bestimmung der Kraft-Geschwindigkeits Relation verwendet. Die Kraft sowie die Länge direkt nach dem Step werden für die Spannungs-Dehnungs Kurve eingesetzt. Um beide Kennlinien des Muskels, also die Spannungs-Dehnung Kurve der serienelastischen Muskelkomponente und die Kraft-Geschwindigkeits Abhängigkeit ermitteln zu können, müssen mehrere Versuche mit verschiedenen Step-Längen sowie unterschiedlichen Rampengeschwindigkeiten erfolgen. Die maximale Länge für den Step muss so gewählt werden, dass die Experimente im Plateaubereich der Kraft-Längen Abhängigkeit des zugrunde liegenden Muskels durchgeführt werden.

1.3.4 Parallel elastische Muskelkomponente

Bei exzentrischen Kontraktionen im gedehnten Zustand des Muskels unterstützen die parallel elastischen Strukturen die kontraktile Muskelkomponente, da in ihnen eine

passive Gegenkraft zur Zugkraft bewirkt wird. Die Bindegewebshüllen (Epi-, Peri- und Endomysium), intermediäre Filamente, verschiedene Membranen (transversales und longitudinales Tubulussystem) sowie das Riesenprotein Titin werden zur parallel elastischen Muskelkomponente zusammengefasst. Diese Strukturen zeigen ein viskoelastisches Verhalten. Dabei divergieren die Eigenschaften der parallel elastischen Muskelkomponente zwischen unterschiedlichen Muskeln, wie Gareis *et al.* (1992) anhand von neun Muskeln des Hinterbeines der Katze dokumentierten.

Des Weiteren unterscheiden sich die parallel elastischen von den seriell elastischen Elementen des Muskels, was am Beispiel des Hystereseverhaltens⁶ deutlich wird. So stellte Hof (1990) für die parallel elastischen Komponente eine Hysterese von 15-20% fest, wohingegen für das Sehnengewebe Hysterese-Effekte von 5-10% publiziert wurden (Ker, 1981).

1.3.5 Abhängigkeit der Muskelkraft von der Kontraktionsgeschichte

Die Abhängigkeit der Muskelkraft von der Kontraktionsgeschichte, auch bekannt als History Effekte, kann mit den gängigen Modellvorstellungen, also dem Hill-Typ (1938) oder dem Huxley-Typ Muskelmodell (1957), nicht erklärt werden (Herzog *et al.*, 2008; Rode *et al.*, 2009a; Siebert & Rode, 2014). Unter den History Effekten werden zwei Phänomene zusammengefasst. Einerseits erzeugen Skelettmuskeln infolge einer Verkürzungskontraktion weniger Kraft als bei isometrischen Kontraktionen mit gleicher Muskellänge, was als Force Depression bezeichnet wird (Abbott & Aubert, 1952; Edman, 1975; Herzog & Leonard, 1997). Andererseits produzieren Muskeln nach einer aktiven Dehnung mehr Kraft im Vergleich zu einer rein isometrischen Kontraktion bei der gleichen Länge des Muskels (Abbott & Aubert, 1952; Edman *et al.*, 1982; Morgan *et al.*, 2000). Dies wird als Force Enhancement benannt. Beide Phänomene konnten für isolierte Muskeln (Abbott & Aubert, 1952), Muskelfasern (Edman, 1975; Sugi & Tsuchiya, 1988; Edman & Tsuchiya, 1996) sowie für Myofibrillen (Joumaa *et al.*, 2008; Joumaa & Herzog, 2010) dokumentiert werden. Auch wurden die History Effekte *in vivo* für einzelne Muskeln (Tilp *et al.*, 2009) und für ganze Muskelgruppen (Lee *et al.*, 1985; Hahn *et al.*, 2010) beim Menschen nachgewiesen. Durch Force Enhancement können

⁶ Hysterese beschreibt das Ausmaß des Energieverlustes nach einer Belastung, welcher zum Dehnungsrückstand führt.

Kraftunterschiede von bis zu 100% entstehen (Herzog *et al.*, 2008). Eine Kraftdifferenz von 5-20% kann durch Force Depression bewirkt werden (Herzog & Leonard, 1997).

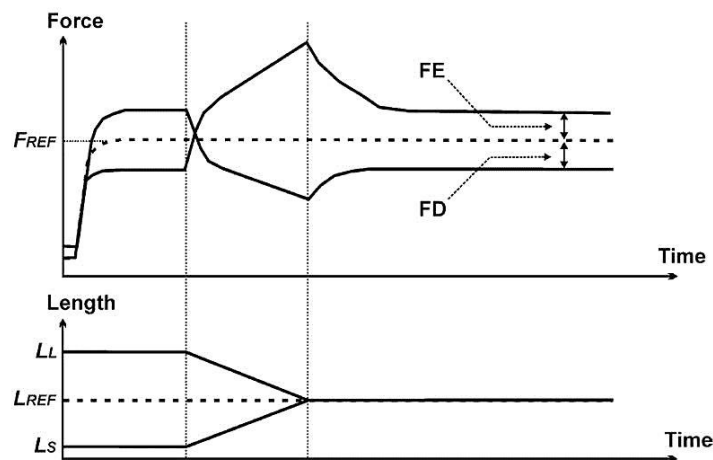


Abbildung 7 Die Abhängigkeit der Muskelkraft von der Kontraktionsgeschichte äußert sich in zwei Phänomenen. Zum einen produzieren Muskeln nach Verkürzungskontraktionen weniger Kraft als bei isometrischen Referenzkontraktionen bei gleicher Muskellänge (Force Depression). Zum anderen sind Muskelkräfte nach aktiver Dehnung größer als die isometrisch bei dieser Länge gemessenen Kräfte (Force Enhancement). Nach einer initialen isometrischen Phase erfolgt eine isokinetische Muskelverkürzung (bei FD) beziehungsweise Muskeldehnung (bei FE) bis zu einer Länge, welche der Referenzmuskellänge entspricht. In einer zweiten isometrischen Phase können die beiden Phänomene in Relation zur Referenzmessung quantifiziert werden, nachdem sich ein „steady state“ eingestellt hat. Diese Abbildung wurde von Herzog (2004b) veröffentlicht.

Für Force Enhancement konnte experimentell gezeigt werden, dass es mit größer werdender Muskeldehnung ansteigt (Abbott & Aubert, 1952) und unabhängig von der Dehnungsgeschwindigkeit ist (Edman *et al.*, 1978; Pinniger *et al.*, 2006). Das Force Depression zeigt ebenso eine Abhängigkeit von der Verkürzungsamplitude (Marechal & Plaghki, 1979). Bezüglich der Abhängigkeit des Force Depression von der Verkürzungsgeschwindigkeit gibt es allerdings unterschiedliche Darstellungen. Ein abhängiges Verhalten wurde beispielsweise von Abbott & Aubert (1952) belegt. Kosterina *et al.* (2008) zeigten hingegen eine Unabhängigkeit von der Geschwindigkeit für Force Depression auf. Des Weiteren wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht, ob der Bereich der Kraft-Längen Kurve einen Einfluss auf die History Effekte besitzt. Dazu wurden unterschiedliche Ergebnisse publiziert. Einige Arbeiten konnten über den gesamten Bereich der Kraft-Längen Kurve sowohl Force Enhancement als auch Force Depression aufzeigen (De Ruiter *et al.*, 1998; Herzog & Leonard, 2002; Peterson *et al.*, 2004). In anderen Publikationen hingegen wurde die Abhängigkeit der Muskelkraft

von der Kontraktionsgeschichte zwar für den absteigenden Ast der Kraft-Längen Kurve nachgewiesen. Allerdings nicht für den ansteigenden Ast der Kraft-Längen Kurve des zugrundeliegenden Muskels (Edman *et al.*, 1978; Zahalak, 1997; Morgan *et al.*, 2000).

Es existieren verschiedene physiologische Ansätze sowie mathematische Modelle zur Erklärung der Geschichtsabhängigkeit der Muskelkraft. Allerdings ermöglichen die meisten dieser Theorien lediglich die Wiedergabe von ausgewählten Aspekten der beiden Phänomene Force Enhancement und Force Depression. So wurden die spannungsabhängige Hemmung von Querbrücken (Marechal & Plaghki, 1979), die metabolische Ermüdung (Granzier & Pollack, 1989) oder die Hemmung der Ca^{2+} Bindungsaffinität (Edman, 1996) als Erklärungsansätze für Force Depression publiziert. Eine dehnungsinduzierte Verringerung der Ablösewahrscheinlichkeit der Querbrücken (Herzog *et al.*, 2008) sowie das Multiple Querbrückenzyklen Modell (Walcott & Herzog, 2008) sind als Erklärungsansätze für Force Enhancement bekannt. Ein Ansatz, der Aspekte von beiden Phänomenen beschreibt, ist die Sarkomerlängen-Inhomogenitäten Theorie (Morgan, 1990; Morgan *et al.*, 2000). Allerdings sprechen einige Argumente gegen diesen Ansatz. So kann diese Theorie die beiden Phänomene nur auf dem absteigenden Ast der Kraft-Längen Kurve erklären. Force Enhancement und Force Depression wurden indessen auch auf dem ansteigenden Ast der Kraft-Längen Kurve nachgewiesen (FE: Herzog & Leonard (2002); FD: Herzog & Leonard (1997)). Zudem homogenisieren sich inhomogene Sarkomerlängen bei Dehnungen von aktivierten Myofibrillen auf dem absteigenden Ast der Kraft-Längen Kurve (Herzog *et al.*, 2008), was nicht der Modellannahme von unterschiedlichen Sarkomerlängen entspricht. Des Weiteren kann die isometrische Muskelkraft nach einer aktiven Dehnung des Muskels das eigentliche isometrische Kraftmaximum deutlich übertreffen (Joumaa *et al.*, 2008; Lee & Herzog, 2008). Diese experimentellen Ergebnisse können jedoch anhand der Sarkomerlängen-Inhomogenitäten Theorie nicht erklärt werden. Daher muss dieser Ansatz für die Erklärung der History Effekte abgelehnt werden. Ein weiterer Modellansatz ist der sogenannte Klebefedermechanismus (Rode *et al.*, 2009a). Dieser physiologisch motivierte Ansatz ermöglicht die Beschreibung der History Effekte unter Berücksichtigung der Gleitfilament- und Querbrückentheorie. Die Grundlage bei diesem mikrostrukturellen Modell stellt die Rekrutierung einer aktivierungsabhängigen Titin-Feder dar. Es wird angenommen, dass sich das Titin mit seiner PEVK-Region bei Aktivierung an die freien Myosin-Bindungsstellen am Aktin bindet. Dadurch verkürzt

sich die molekulare Federlänge des Titins, was einerseits zu erhöhten passiven Kräften bei Dehnung des Sarkomers und andererseits zu verringerten oder sogar negativen passiven Kräften bei Sarkomerverkürzung führt. Zusätzlich kommt es bei Verkürzung des Sarkomers zu einer Verringerung der aktiven Kraft, da das Titin die Myosin-Bindungsstellen am Aktinfilament besetzt und somit die Bildung von Querbrücken verhindert wird. Der Klebefedermechanismus kann eine Vielzahl von experimentellen Befunden zu Force Enhancement und Force Depression erklären. Beispielsweise macht es dieser Mechanismus möglich, die Überschreitung der isometrischen Kraft nach exzentrischen Kontraktionen zu erläutern. Auch kann anhand der von Rode *et al.* (2009a) publizierte Theorie die ungleiche Größenordnung von Kraftverringern nach Verkürzungskontraktion und Krafterhöhung infolge aktiver Dehnung erklärt werden.

Ferner weisen Ergebnisse aus der Literatur darauf hin, dass sich Force Enhancement beziehungsweise Force Depression zwischen verschiedenen Muskeln unterscheiden. So führte zum Beispiel Meijer (1998) *in situ* Experimente mit der Ratte durch und ermittelte für den *M. gastrocnemius medialis* ein Force Enhancement, welches um das Doppelte größer war als beim *M. soleus*. Möglicherweise werden diese Unterschiede durch muskelspezifische Titin-Isoformen (Prado *et al.*, 2005) induziert. Diese könnten aufgrund von unterschiedlichen Funktionen des Muskels, beispielsweise agieren Muskeln bei der Lokomotion als Motor, Bremse oder Feder (Dickinson *et al.*, 2000; Wilson *et al.*, 2001; Ahn & Full, 2002), entstehen. Daher sollte anhand eines einheitlichen Messverfahrens überprüft werden, ob es muskelspezifische Unterschiede bei der Geschichtsabhängigkeit der Muskelkraft gibt. Mit den damit gewonnenen Erkenntnissen könnte der Frage nachgegangen werden, ob die Muskulatur in der Lage ist, sich an ihre entsprechende Funktion anzupassen. Um eine mögliche Spezialisierung der Muskulatur hinsichtlich konkreter Aufgaben analysieren zu können, müssen die History Effekte des jeweiligen Muskelpräparates zusammen mit weiteren muskelspezifischen Eigenschaften untersucht werden.

Für ein verbessertes Verständnis sowie die realistische Modellierung der beiden Phänomene Force Enhancement und Force Depression sind Experimente zur Abhängigkeit der Muskelkraft von der Kontraktionsgeschichte notwendig. Gerade die muskelspezifischen Unterschiede bei den History Effekten sind bisher wenig verstanden und sollen innerhalb dieser Arbeit untersucht werden.

1.3.6 Elektromechanisches Delay

Das elektromechanische Delay (*EMD*) wird als die Zeitspanne zwischen der Stimulation des Muskels und der messbaren Erzeugung einer aktiven Kraft definiert (Hill, 1949; Cavanagh & Komi, 1979; Nordez *et al.*, 2009). Diese Verzögerung setzt sich aus mehreren zeitabhängigen Vorgängen zusammen. So beinhaltet das *EMD* die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Aktionspotentiale auf den Fasermembranen, die elektromechanische Kopplung, das Ineinandergleiten der Filamente mit der damit verbundenen Kraftproduktion sowie die Dehnung der seriell elastischen Muskelkomponenten durch das kontraktile Element. Für das *EMD* werden in der Literatur Werte von 5 ms (Hill, 1949) bis rund 100 ms (Cavanagh & Komi, 1979) beschrieben. Bezüglich der zeitlichen Zusammensetzung des *EMDs* existieren in der Literatur kontroverse Angaben.

1.3.7 Ermüdung

Nach langanhaltenden oder sich oft wiederholenden Kontraktionen zeigen sich muskuläre Ermüdungseffekte. Diese führen zur Reduzierung der Kraftproduktion und zu einer verzögerten Erschlaffungsphase nach dem Kontrahieren.

Als Ursachen für die ermüdungsbedingte Leistungsminderung sind die Verringerung energiereicher Substrate oder die Anhäufung von Stoffwechselendprodukten im Muskel bekannt. Beispielsweise wird ATP zum Lösen der Myosinköpfe vom Aktinfilament sowie für das Zurückpumpen von Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum benötigt. Bei einer Abnahme der in der Muskulatur verfügbaren ATP-Konzentration kommt es zu einer verlangsamten Relaxation des Muskels. Des Weiteren wird durch die Anhäufung von Metaboliten des Energiestoffwechsels eine Verschiebung des intrazellulären pH-Wertes in den azidotischen⁷ Bereich bewirkt. Dies verringert die Aktivität der am Stoffwechsel beteiligten Enzyme und trägt somit zur muskulären Ermüdung bei.

Die Abbildung 8 zeigt das unterschiedliche Kontraktionsverhalten vor sowie nach Ermüdung des Muskels. Es werden sowohl die verzögerte Erschlaffungsphase nach der Kontraktion, als auch die reduzierte Krafterzeugung während der Stimulation für den

⁷ Azidose = Störung des Säure-Basen-Haushaltes, die einen erniedrigten pH-Wert zur Folge hat.

ermüdeten Muskel deutlich. Dementsprechend sollten die muskelspezifischen Ermüdungseffekte untersucht und bei der Modellierung berücksichtigt werden, um die Genauigkeit sowie die Vorhersagekraft der Muskelmodelle zu verbessern (Tang *et al.*, 2007; Böl *et al.*, 2011a).

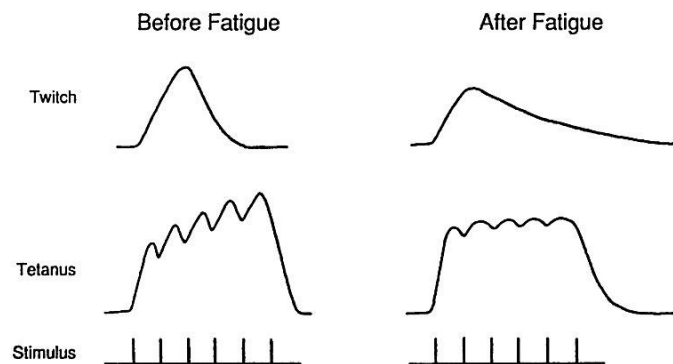


Abbildung 8 Kontraktionsverhalten von Skelettmuskulatur vor und nach Ermüdung (Enoka, 2008).

1.3.8 Verformung der Muske Oberfläche während der Kontraktion

Dreidimensionale FE-Modelle bieten die Möglichkeit, geometrisch verursachte Zustände darzustellen. Um garantieren zu können, dass ein erarbeitetes 3D-Muskelmodell realistische Simulationen von Muskelformänderung und Muskelkraftantwort für verschiedene Kontraktionsarten ermöglicht, muss es validiert werden. Hierfür sind verschiedene Informationen über den Muskel erforderlich. Dazu zählen die Geometrie des Muskels sowie die aktiven und passiven Muskeleigenschaften. Eine große Herausforderung stellt diesbezüglich die experimentelle Erfassung der dreidimensionalen Oberflächengeometrie des Muskels während des Kontrahierens dar. In der Literatur wird dazu ein Ansatz von Stark & Schilling (2010) beschrieben, bei dem der *M. soleus* der Ratte sowohl im relaxierten, als auch im kontrahierten Zustand untersucht wurde. Es erfolgte ein Schockfrieren der Präparate, so dass anschließend daraus Gefrierschnittserien erstellt werden konnten. Nachfolgend wurden die Verläufe der Muskelfaszikel dreidimensional rekonstruiert und analysiert. Aus den Faszikelverläufen wurde im weiteren Verlauf die räumliche Oberfläche der Muskelpräparate approximiert. Diese Methode ermöglichte zwar die Bestimmung von Geometrie und Kraftantwort des Muskels, allerdings nur für zwei diskrete Zustände. Auch ist die Untersuchung der geometrischen Veränderung des Muskels beim

Kontrahieren unter isotonischen oder isokinetischen Bedingungen nicht möglich. Ein weiteres Problem bei dieser Vorgehensweise ist, dass die Geometrie für den relaxierten beziehungsweise den kontrahierten Zustand nicht an ein und demselben Muskelpräparat festgestellt werden kann. Demnach sind die mit diesem Ansatz gewonnenen Ergebnisse für eine umfassende Modellvalidierung insuffizient. Ferner wurden Arbeiten von Tang *et al.* (2007; 2009) und Böl *et al.* (2011b) veröffentlicht, in denen eine Validierung des Muskelmodells anhand geometrischer Daten von kontrahierenden Muskeln vollzogen wurde. Tang *et al.* (2007) bestimmten mittels zweidimensionaler Videoaufzeichnung aus zwei verschiedenen Perspektiven die dreidimensionale Oberflächenform des *M. gastrocnemius* des Frosches während einer tetanischen Stimulation. Hierbei wurde die Verformung der Muskeloberfläche anhand eines auf dem Muskel aufgetragenen regelmäßigen Gittermusters analysiert. Jedoch erfolgte keine Differenzierung der verschiedenen Gewebetypen (Sehnen-, Aponeurosen- und Muskelgewebe) und es wurde auch keine Muskelkraft gemessen. Beide Angaben sind für eine exakte Modellvalidierung allerdings nötig. In der Veröffentlichung von Böl *et al.* (2011b) wurde mit Hilfe der FEM ein dreidimensionales Modell eines humanen *M. biceps brachii* präsentiert. Hierfür wurden MRT-Daten von verschiedenen Zuständen des Muskels sowie ein Skelettmuskelmodell (Böl *et al.*, 2011a; Ehret *et al.*, 2011) verwendet. Diese Methode ermöglichte aber keine Erfassung der Muskelkraftantwort, die für eine hinreichende Validierung des Modells wesentlich ist.

Um mit einem dreidimensionalen Muskelmodell realistische Ergebnisse simulieren zu können, muss bei der Konstruktion des Modells die räumliche Anordnung von Sehnen-, Aponeurosen- und Muskelgewebe berücksichtigt werden. Diese wird experimentell bestimmt, indem die während einer Kontraktion oder infolge einer passiven Kraft auftretenden Dehnungen auf der Muskeloberfläche analysiert werden. Aufgrund verschiedener Steifigkeiten der Muskelgewebetypen (Scott & Loeb, 1995; Calvo *et al.*, 2010) ergeben sich unterschiedlich starke Dehnungen auf der Oberfläche des Muskels, die die räumliche Differenzierung zwischen Sehnen-, Aponeurosen- und Muskelgewebe ermöglicht. Solche Untersuchungen wurden für verschiedene Muskelpräparate bereits durchgeführt. Bei diesen Experimenten erfolgte eine Applikation von Markern auf der Oberfläche des entsprechenden Gewebes und es wurden aktive beziehungsweise passive Versuche vollzogen. Die Bewegung der Marker wurde anhand optischer Verfahren aufgezeichnet und im weiteren Verlauf quantifiziert. Mit diesem

methodischen Vorgehen konnten in den vorangegangenen Arbeiten die mechanischen Eigenschaften der Sehne (Wren *et al.*, 2001; Defrate *et al.*, 2006), Aponeurose (Zuurbier *et al.*, 1994; Azizi *et al.*, 2009; Azizi & Roberts, 2009), Sehne und Aponeurose (Lieber *et al.*, 1991; Monti *et al.*, 2003), Aponeurose und Muskelgewebe (van Bavel *et al.*, 1996; van Donkelaar *et al.*, 1999) sowie der drei Muskelgewebetypen gleichzeitig (Scott & Loeb, 1995) ermittelt werden. Allerdings lässt diese Methode nur die Bestimmung lokaler Oberflächendeformationen zu. Es ist keine exakte Differenzierung zwischen den verschiedenen Gewebetypen des Muskels möglich. Auch wurde in den meisten Arbeiten nur eine Seite des jeweiligen Muskels untersucht, was bei Muskelpräparaten mit einer komplexen Architektur zu ungenügenden Erkenntnissen führt. Es muss demzufolge eine Methode angewendet werden, mit welcher die vollständige Muskeloberfläche zusammen mit der korrespondierenden Kraft aufgezeichnet werden kann.

Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer tiefen Erfassung der dreidimensionalen Oberflächenverformung des Muskels während verschiedener Kontraktionsformen. Diese muss synchron mit den aktiven beziehungsweise passiven Muskelkräften aufgezeichnet werden. Nur so können die anhand eines Muskelmodells erzeugten Vorhersagen zur Geometrie und Kraftantwort angemessen überprüft werden. Mit Hilfe von geometrisch validierten Modellen, die realistische Simulationsergebnisse erzeugen, können Aussagen zum Einfluss der dreidimensionalen Muskelverformung auf die Kraftproduktion oder zur Wirkung von Zwangskräften ermöglicht werden. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse werden helfen, das bestehende Verständnis der Funktionsweise der Muskulatur zu verbessern.

1.3.9 Uniaxiale Druckbeanspruchung von Muskelgewebe

Für die Modellierung von Muskulatur ist die Bestimmung der passiven Eigenschaften von Muskelgewebe relevant. Zum einen werden die ermittelten Materialparameter bei der Modellerstellung einbezogen. Zum anderen dienen sie der Validierung von bestehenden Modellen.

Das Muskelgewebe wird mechanisch gesehen anhand großer Deformationen und einem nichtlinearen viskoelastischen (van Loocke *et al.*, 2008; van Loocke *et al.*, 2009) sowie anisotropen (Böl *et al.*, 2014) Verhalten charakterisiert. Auch wurden für Muskelgewebe

infolge passiver Deformationen sehr geringe Volumenänderungen aufgezeigt (Baskin & Paolini, 1964; Böl *et al.*, 2014).

Als schwierig erweist sich die experimentelle Parameteridentifikation. Beispielsweise ist es kaum umsetzbar, eine kubische Muskelprobe so zu deformieren, dass dies einer akkuraten uniaxialen Verformung entspricht. Indessen werden in der Literatur solche Deformationen – eine Übersicht dazu bietet die Veröffentlichung von Böl *et al.* (2012) – oftmals als uniaxial beschrieben (van Loocke *et al.*, 2006). Dies führt zu unrealistischen Materialparametern. Des Weiteren ist es nicht möglich, reibungsfreie Bedingungen zwischen der Oberfläche des Muskelgewebes und der Messeinrichtung zu schaffen, so dass sich inhomogene Verformungen nicht vermeiden lassen.

Um realistische Materialparameter für das Muskelgewebe zu ermitteln, müssen unter Berücksichtigung der anisotropen Gewebeeigenschaften sowohl die mechanischen, als auch die geometrischen Charakteristika untersucht werden.

1.3.10 Mechanische Eigenschaften der Aponeurose

Die in der Muskulatur wirkenden aktiven und passiven Kräfte werden über die in Serie zum kontraktile Element angeordneten elastischen Strukturen auf das Skelettsystem übertragen. Zur serienelastischen Komponente des Muskel-Sehnen-Komplexes zählen unter anderem Sehnen und Aponeurosen (Epstein & Herzog, 1998; Rode *et al.*, 2009b).

Die Eigenschaften der Sehne und die damit verbundenen Funktionen, beispielsweise als Energiespeicher während der Lokomotion, sind aus heutiger Sicht recht umfangreich untersucht worden. Eine Übersicht über Arbeiten zu diesem Sachverhalt ist in der Publikation von Azizi & Roberts (2009) gegeben.

In den sogenannten Zugsehnen⁸ wie auch im Aponeurosengewebe verlaufen überwiegend parallel zur Kraftwirkungslinie (KWL) des Muskels orientierte Kollagenfasern (Azizi *et al.*, 2009; Azizi & Roberts, 2009). Daher lässt sich in der Literatur die Hypothese finden, dass die Belastungsrichtung dieser Strukturen mit der Kraftwirkungslinie des entsprechenden Muskels übereinstimmt. Für die Zugsehne mit

⁸ Unter strukturellen und funktionellen Gesichtspunkten wird bei Sehnen zwischen Zug- und Gleitsehnen unterschieden.

ihrer kraftleitenden Funktion konnte diese Annahme bestätigt werden (Jozsa *et al.*, 1991; O'Brien, 1997). Bei Aponeurosen ist die Angabe der Belastungsrichtung etwas diffiziler. Diese flächigen und sehnigen Strukturen, in welche die Muskelfaszikel inserieren, umgeben meist wesentliche Bereiche des Muskelbauchs. Dieser ändert sowohl während des Kontrahierens als auch infolge einer passiven Dehnung seine Form in longitudinaler (parallel zur KWL) und transversaler (senkrecht zur KWL) Richtung. Folglich ergeben sich für das Aponeurosenengewebe während aktiver oder passiver Kraftwirkungen biaxiale Oberflächendehnungen. Bezüglich des longitudinalen und transversalen Dehnungsverhaltens der Aponeurosen wurden bislang nicht nur intermuskulär verschiedene Resultate beschrieben, sondern auch kontroverse Ergebnisse zum mechanischen Verhalten publiziert. So wurden zum einen homogene (van Bavel *et al.*, 1996), zum anderen heterogene Deformationen (Zuurbier *et al.*, 1994) entlang des Aponeurosenengewebes nachgewiesen. Aufgrund dessen ist die biaxiale Charakterisierung von Aponeurosenengewebe erforderlich, da diese Kenntnisse bei der Konstruktion sowie bei der Validierung von dreidimensionalen Muskelmodellen zu berücksichtigen sind.

1.3.11 Muskelarchitektur

Die Skelettmuskulatur wird durch eine Reihe von unterschiedlichen architektonischen Formen gekennzeichnet. Je nach funktioneller Anforderung variieren die Muskeln zum einen bei der Anordnung der kontraktilen Einheiten, und zum anderen beim Design der Sehnen. Beispielsweise besitzen vorrangig isometrisch arbeitende Muskeln sehr belastbare Sehnen, welche als Energiespeicher fungieren (Biewener & Gillis, 1999). Eine ausgeprägte physiologische Querschnittsfläche sowie kurze Muskelfasern führen bei solchen Muskeln zu einer hohen Kraftentwicklung bei geringer Hubstrecke. Daher werden sie zum Beispiel als Feder bei Sprungbewegungen tätig. Allerdings sind diese Muskeln weniger gut für die Bewegungskontrolle geeignet. Diese Aufgabe wird primär durch Muskulatur mit langen Fasern und wenig Sehne ausgeführt.

Es existieren parallelfaserige (*M. rectus abdominis*) und einfach (*M. extensor digitorum longus*), zweifach (*M. rectus femoris*) oder mehrfach gefiederte Muskeln (*M. deltoideus*), welche aus einem (*M. abductor pollicis brevis*) oder mehreren Muskelköpfen (*M. biceps brachii*, *M. triceps brachii*, *M. quadriceps femoris*) bestehen. Des Weiteren kommen

Muskeln mit einem (*M. semitendinosus*) oder mehreren Bäuchen (*M. rectus abdominis*) vor, welche ein- (*M. soleus*) oder mehrgelenkig (*M. plantaris*) agieren. Auch können in Muskeln unterschiedliche Kompartimente (*M. gastrocnemius medialis*) vorhanden sein.

Die Muskulatur besitzt eine komplexe mikrostrukturelle Architektur, bei welcher die Faszikellänge (Gorb & Fischer, 2000) sowie der Fiederungswinkel (Lieber & Blevins, 1989) die wesentlichen Merkmale darstellen. Zudem ist bei der Beschreibung der Architektur die Krümmung der Faszikel im Muskel (Stark & Schilling, 2010) zu beachten. Diese Charakteristika zeigen intermuskulär eine deutliche Variabilität (Gorb & Fischer, 2000; Eng *et al.*, 2008), welche funktionelle Auswirkungen in sich bergen. Ergo beeinflusst die komplexe Architektur des Muskels die Form und das mechanische Verhalten während des Kontrahierens (Gans & Bock, 1965; Gans & Gaunt, 1991; Lieber & Friden, 2000). Das Erfassen der exakten Muskelfasergeometrie zusammen mit relevanten Informationen von Skelett, Sehne und Aponeurose ist demnach für die realistische Modellierung substanziell.

Die Untersuchung der Muskelfaserarchitektur kann mit unterschiedlichen Methoden erfolgen. Die manuelle Digitalisierung von Bouin-fixierten Muskelpräparaten (Ravichandiran *et al.*, 2010; Schenk *et al.*, 2013) bietet den Vorteil, dass der reale dreidimensionale Verlauf der einzelnen Muskelfaszikel gemessen wird. Allerdings kann mit dieser Methode das Muskelpräparat nur einmal, also auch nur bei einer Muskellänge, gescannt werden. Weitere Methoden zur Rekonstruktion der räumlichen Faszikelverläufe sind unter anderem die Magnet-Resonanz-Tomographie (Blemker *et al.*, 2007) oder die Diffusions-Tensor-Bildgebung (Kan *et al.*, 2009; Schenk *et al.*, 2013; Hiepe *et al.*, 2014). Beide Verfahren ermöglichen die Erfassung der dreidimensionalen Muskelgeometrie von lebenden Objekten. Bei der Magnet-Resonanz-Tomographie wird die dreidimensionale Geometrie des Muskels anhand einer Serie von Schnittbildern erstellt. Jedoch ist diese Methode aufgrund der Voxelauflösung von MRT-Geräten (Kantenlänge: 1 mm) nur für große Muskeln geeignet. Die Geometrie kleinerer Muskelpräparate kann mit der Diffusions-Tensor-Bildgebung rekonstruiert werden. Dabei wird die Orientierung der Muskelfasern anhand der Messung der Diffusion von Wasserstoffmolekülen im Gewebe ermittelt. Allerdings ist mit dieser Methode die Abgrenzung zu benachbarten Muskeln schwierig (Heemskerk *et al.*, 2005). Zudem können die Faserverläufe in den proximalen und distalen Bereichen des Muskels nicht aufgelöst werden (Küpper *et al.*, 2010).

1.4 Ziel der Arbeit

Die Bestimmung von realistischen Muskeleigenschaften ist eine essentielle Voraussetzung für die Modellierung der Muskulatur. Nur so können realistische Simulationen durchgeführt werden, welche die Beantwortung grundsätzlicher Fragestellungen bezüglich der Kontraktionsdynamik oder der Funktionalität von Skelettmuskulatur ermöglichen. Wie unterscheiden sich beispielsweise die verschiedenen Muskeln in ihren individuellen Eigenschaften? Oder welchen Einfluss übt die dreidimensionale Muskelverformung auf die Kraftentwicklung aus?

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene mechanische Eigenschaften und Strukturparameter an ausgewählten Muskeln des Unterschenkels beim *Oryctolagus cuniculus* vermessen und beschrieben. Somit wurde ein umfangreicher Datensatz an realen Eigenschaften differenter Muskeln eines kompletten Körpersegments erstellt, welcher für die Entwicklung und Validierung von dreidimensionalen Muskelmodellen zur Verfügung steht. Auch können bestehende Modellierungsansätze mit diesen Daten erweitert werden.

Mit der vorliegenden Arbeit sollen folgende Aufgaben beziehungsweise Fragestellungen bearbeitet werden:

- i. Identifikation von Hill-Typ Muskelparametern durch aktive und passive *in situ* Experimente für verschiedene Muskeln (*M. gastrocnemius*, *M. plantaris*, *M. soleus*, *M. flexor digitorum longus*, *M. extensor digitorum longus*, *M. tibialis anterior*) des Unterschenkels beim *Oryctolagus cuniculus*
- ii. Charakterisierung der Abhängigkeit der Muskelkraft von der Kontraktionsgeschichte
- iii. Entwicklung einer Methode zur Erfassung der dreidimensionalen Oberflächenverformung des Muskels während der Kontraktion
- iv. Beschreibung der dreidimensionalen Verformung des Muskel-Sehnen-Komplexes während des Kontrahierens
- v. Entwicklung einer Methode zur Differenzierung verschiedener Gewebetypen (Sehnen-, Aponeurosen- und Muskelgewebe) anhand des unterschiedlichen Dehnungsverhaltens

- vi. Experimentelle Bestimmung lokaler Eigenschaften von Aponeurosen infolge passiver Dehnungen
- vii. Bestimmung passiver Materialeigenschaften unter Beachtung der Verformung von kubischen Muskelpräparaten während uniaxialer Druckbeanspruchung
- viii. Analyse muskulärer Ermüdungseffekte
- ix. Vergleich zwischen *in silico* und *in situ* ermittelten Ergebnissen zum elektromechanischen Delay

Die wesentlichen Untersuchungsziele dieser experimentell ausgerichteten Arbeit sind in Abbildung 9 dargestellt. Die ermittelten individuellen Muskeleigenschaften sowie die Charakterisierung der Oberflächenverformung des Muskels während des Kontrahierens sollen eine realistische Muskelmodellierung ermöglichen.

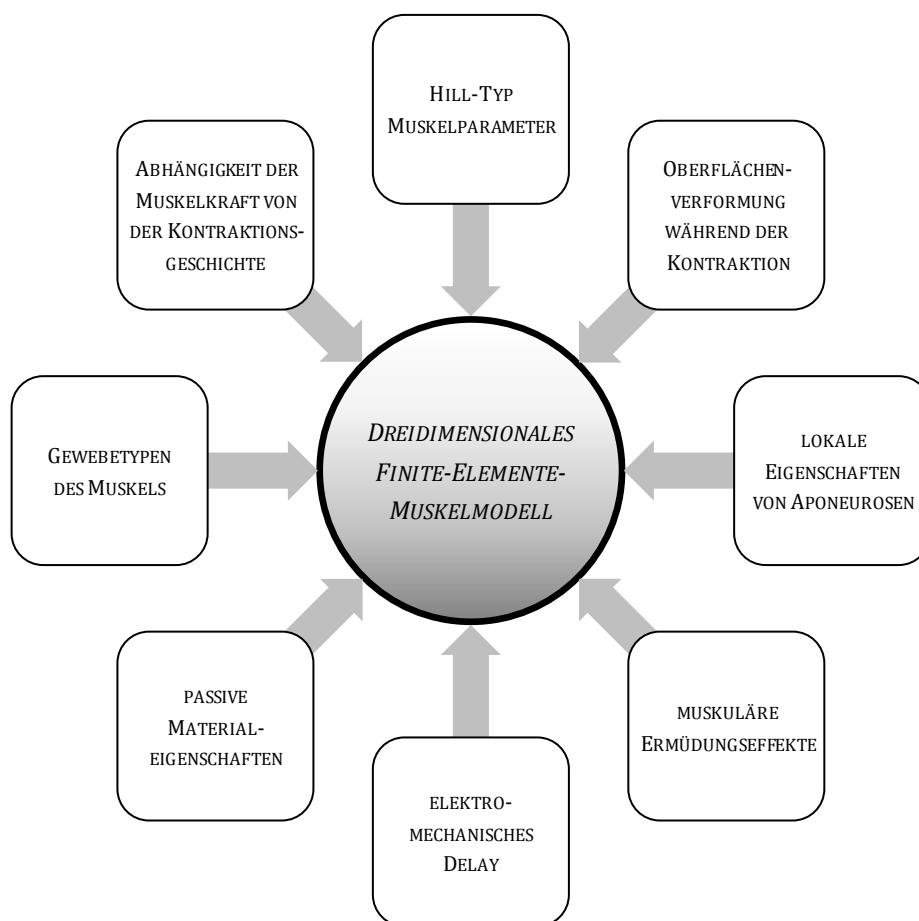


Abbildung 9 Experimentelle Inhalte, welche im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht wurden. Diese Daten werden für die Entwicklung und Validierung dreidimensionaler Muskelmodelle im Rahmen eines von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Projektes (SI 841/3-1,2 & BO 3091/4-1,2) benötigt. Das Projekt erfolgt in Kooperation mit Prof. Dr.-Ing. Markus Böl von der Technischen Universität Braunschweig.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchstiere

In der vorliegenden Arbeit wurden die Experimente mit Kaninchen (*Oryctolagus cuniculus*, $n = 33$) der Rasse Weißer Neuseeländer durchgeführt. Die untersuchten Versuchstiere wiesen ein mittleres Gewicht von $3,37 \pm 0,61$ kg auf.

Das Versuchsvorhaben war nach § 8 Absatz 1 des Tierschutzgesetzes (TierSchG) durch die zuständige Tierschutzkommission genehmigt (Tierversuchsantrag Reg. Nr. 02-022/11 & 02-039/07). Die tierschutzgerechte Haltung vor den Experimenten, welche am Institut für Versuchstierkunde und Tierschutz der Friedrich-Schiller-Universität Jena (Leitung: Dr. Harald Schubert) erfolgte, entsprach den artspezifischen Bedürfnissen. Die Tiere wurden einzeln gehalten und hatten freien Zugang zu Wasser, Heu und Standardfutterpellets. Die Haltungsräume wiesen eine Temperatur von 15-21 °C sowie eine relative Luftfeuchtigkeit von 45-65% auf.

Für die Untersuchungen wurde das Kaninchenmodell gewählt, da bei diesem Tier das Volumen der verschiedenen Unterschenkelmuskeln für die intendierten Ziele eines von der DFG geförderten Projektes (SI 841/3-1,2 & BO 3091/4-1,2) sehr gut geeignet waren. Neben den in dieser Arbeit vorgestellten Methoden und Ergebnissen wurde im Rahmen dieses Projekts die dreidimensionale Architektur von Skelettmuskeln ermittelt. Insbesondere für die Bestimmung der Muskelgeometrie, aber auch für die Anfertigung von verwendbaren Probekörpern für die quasistatischen Kompressionsversuche, sowie für die Erfassung der Verformung der Muskeloberfläche während des Kontrahierens spielte die Größe des zu untersuchenden Muskels eine entscheidende Rolle.

Zudem bestanden innerhalb der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Reinhard Blickhan und seinem Amtsvorgänger Prof. Dr. Wolfgang Gutewort bereits experimentelle Erfahrungen mit diesem Versuchstiermodell (Wank & Gutewort, 1994; Wank, 1996), auf welche sowohl bei der Planung als auch bei der Durchführung der Experimente aufgebaut werden konnte.

2.2 Untersuchte Muskulatur

Es wurden *in situ* Experimente an folgenden isolierten Muskeln des Unterschenkels beim Neuseelandkaninchen durchgeführt:

- *M. tibialis anterior* (TA)
- *M. extensor digitorum longus* (EDL)
- *M. flexor digitorum longus* (FDL)
- *M. plantaris* (PLA)
- *M. soleus* (SOL)
- *M. gastrocnemius* (GAS).

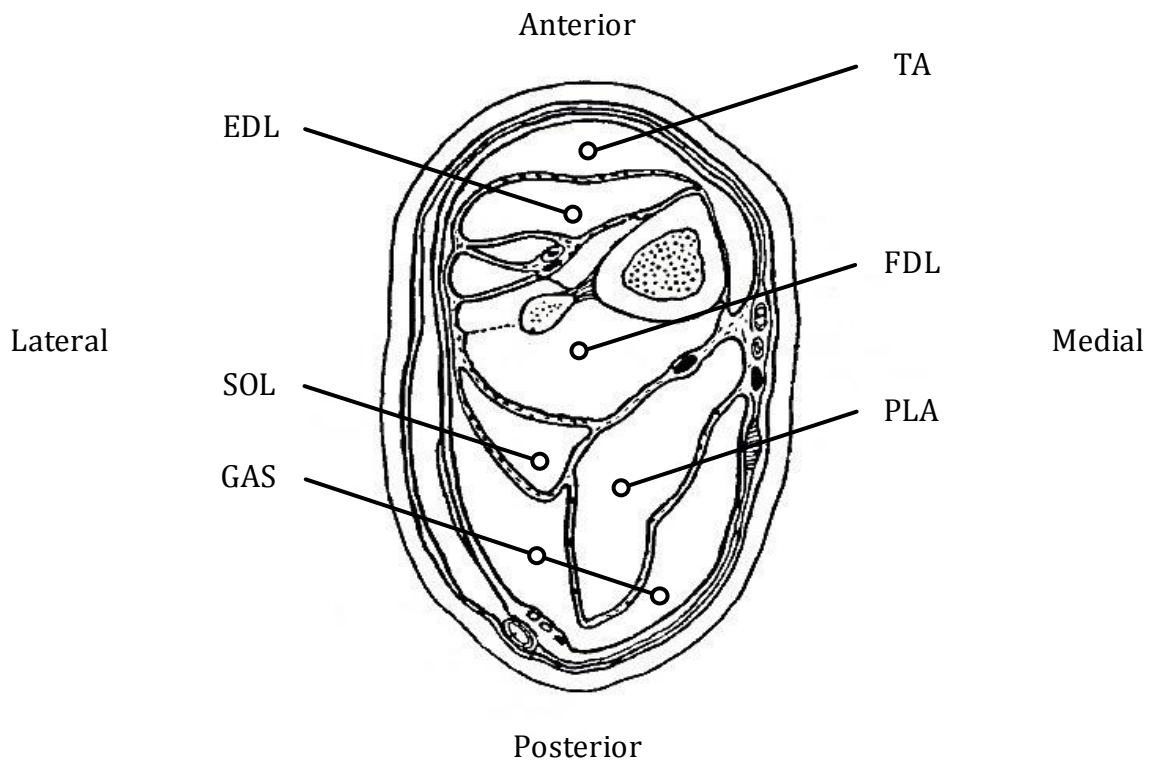


Abbildung 10 Transversale Ansicht eines linken Unterschenkels beim Kaninchen. Modifizierte Darstellung nach Bensley & Craigie (1948).

Die untersuchten Muskeln lassen sich zum einen in die Gruppe der Extensoren, und zum anderen in die Gruppe der Flexoren zuordnen. Die Unterteilung erfolgt sowohl nach der Lage des Muskels im Unterschenkel, als auch nach der Funktion in den Sprunggelenken. Die Extensoren, zu welchen der *M. tibialis anterior* und der *M. extensor digitorum longus* gehören, bewirken eine Dorsalextension und sind an der Unterschenkelvorderseite zu

finden. Die auf der Rückseite des Unterschenkels liegende Flexorengruppe bewirkt unter anderem eine Plantarflexion im Sprunggelenk. Zu dieser funktionellen Gruppe zählen der *M. flexor digitorum longus*, der *M. plantaris*, der *M. soleus* sowie der zweiköpfige *M. gastrocnemius*.

Für die Experimente zur uniaxialen Druckbeanspruchung wurden aus dem *M. soleus*, auch Schollenmuskel genannt, kubusähnliche Gewebeproben geschnitten. Diese Kompressionsversuche zur Bestimmung der passiven Gewebeeigenschaften erfolgten in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Prof. Dr.-Ing. Markus Böl am Institut für Festkörpermechanik der Technischen Universität Braunschweig.

Im Folgenden werden die in dieser Arbeit untersuchten Muskeln kurz vorgestellt.

Der *M. tibialis anterior* entspringt an der *Condylus lateralis* des Schienbeines und der daran anschließenden Oberfläche der *Tuberositas tibiae*. Seinen Ansatz hat dieser lange, spindelförmige Muskel an der Basis des *Os metatarsale II*. Der *M. tibialis anterior*, bei dem der Fiederungswinkel etwa 2-3 Grad (Lieber & Blevins, 1989) beträgt, unterstützt die Hebung des Fußrückens, was auch als Dorsalextension bezeichnet wird.

Als ein weiterer Extensor des Fußes fungiert der *M. extensor digitorum longus*. Zusätzlich streckt dieser Muskel die Zehengelenke. Der fusiforme *M. extensor digitorum longus* hat seinen Ursprung an der *Fossa extensoria* des *Os femoris* und setzt nach einer Auffächerung an den Zehengliedern an. Dieser Muskel hat einen Fiederungswinkel von circa 8-9 Grad (Lieber & Blevins, 1989).

Zur Flexorengruppe des Unterschenkels zählt der *M. flexor digitorum longus*, da er an der Plantarflexion des Fußes beteiligt ist. Dieser ist ein tiefer Wadenmuskel. Sein Ursprung erstreckt sich vom *Condylus lateralis* der *Tibia* und dem *Caput fibulae* entlang der *Membrana interossea cruris* sowie den ihr nahestehenden Bereichen des Schien- und Wadenbeins. Die Sehne des Muskels spaltet sich auf und setzt an den Endgliedern der Zehen an. Die Autoren Lieber & Blevins (1989) geben für den *M. flexor digitorum longus* einen Winkel für die Fiederung von etwa 14 Grad an.

Der *M. plantaris* hat seinen Ursprung an der *Condylus lateralis ossis femoris*. Die Ansatzstellen des Muskels, bei dem sich die distale Sehne ähnlich wie beim *M. extensor digitorum longus* und *M. flexor digitorum longus* aufspaltet, befinden sich an den

Mittelgliedern der Zehen (*Phalanx media*). Der *M. plantaris* ist sowohl bei der Senkung des Fußrückens, als auch bei der Zehenbeugung beteiligt. Eine weitere Funktion dieses Muskels ist die Beugung des Kniegelenks. Der Fiederungswinkel des *M. plantaris* beträgt 11-12 Grad (Lieber & Blevins, 1989). Ein Präparat des *M. plantaris* ist in der Abbildung 11 dargestellt.

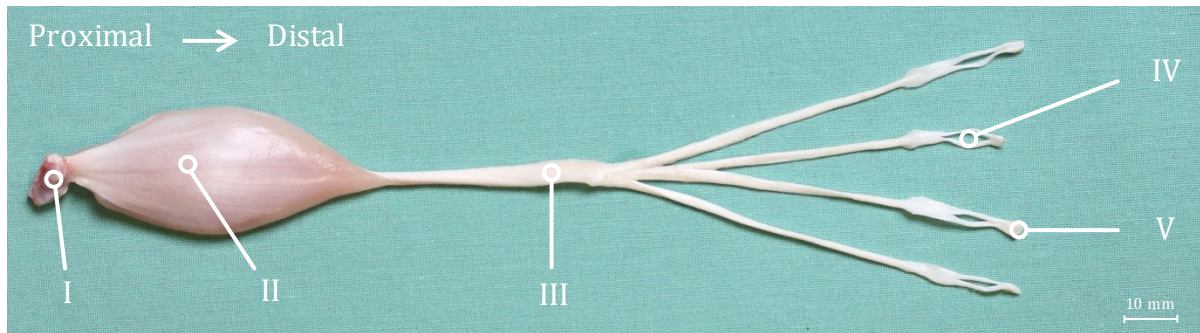


Abbildung 11 Ein isolierter *M. plantaris* des *Oryctolagus cuniculus* (eigenes Foto). I, *Os sesamoideum* der proximalen Sehne. II, Muskelbauch mit proximaler Aponeurose. III, Distale Sehne. IV, Perforiertes Sehnenteilstück, durch welches die distale Sehne des *M. flexor digitorum longus* verläuft. V, Distales Ende des Muskel-Sehnen-Komplexes an den Ansatzstellen (*Phalanx media*).

Ein weiterer Wadenmuskel, welcher die Plantarflexion bewirkt, ist der *M. soleus*. Dieser eingelenkige Muskel entspringt am *Caput fibulae*. Seine distale Sehne vereinigt sich mit der des *M. gastrocnemius* zur Achillessehne, welche am *Os calcis* inseriert. Der Winkel für die Fiederung wird beim *M. soleus* mit circa 8 bis 9 Grad beziffert (Lieber & Blevins, 1989). Die Besonderheit an diesem unipennaten Muskel ist der sehr hohe Anteil an slow-twitch Fasern, welcher etwa 99,5% ausmacht (Wank, 1996). Somit zeichnet sich dieser Muskel durch eine hohe Ermüdungsresistenz aus.

Der *M. soleus* bildet zusammen mit dem zweiköpfigen *M. gastrocnemius* eine funktionelle Gruppe, welche als *M. triceps surae* bezeichnet wird. Die distalen Sehnen beider Muskeln ergeben zusammen die *Tendo Achillis*, welche am *Tuber calcanei* ansetzt. Somit induzieren die zwei Muskeln synergistisch die Plantarflexion des Fußes. Allerdings unterscheiden sich die Ursprungsstellen der beiden Muskeln. Auch muss beachtet werden, dass der *M. gastrocnemius* an zwei Stellen entspringt, da er zwei verschiedene Muskelköpfe besitzt. Den *Caput mediale* und den *Caput laterale*. Ersterer entspringt am *Epicondylus medialis femoris* und am *Os sesamoideum musculi gastrocnemii medialis*. Der *Caput laterale* hat seinen Ursprung am *Epicondylus lateralis femoris* und dem *Os sesamoideum musculi gastrocnemii lateralis*. Aufgrund der Ursprungsstellen beider

Köpfe des *M. gastrocnemius* am *Os femoris*, bewirkt er die Beugung des Kniegelenks. Der Fiederungswinkel des medialen Muskelbauches beträgt zwischen 13 bis 14 Grad (Lieber & Blevins, 1989), der des lateralen Muskelkopfes etwa 15 Grad (Lieber & Blevins, 1989).

Die Muskulatur an der Unterschenkelvorderseite wird durch den *N. peroneus communis* innerviert. Dies ist ein Ast des *N. ischiadicus*. Ein weiterer Ast des Ischiasnerves ist der *N. tibialis*, welcher die Flexorengruppe auf der Rückseite des Unterschenkels innerviert. Der *N. ischiadicus* teilt sich oberhalb der Kniekehle in die verschiedenen Äste auf (Popesko *et al.*, 1992).

Weitere Informationen zu den verschiedenen Muskeln sind in Bensley & Craigie (1948), Crabb (1931), Lieber & Blevins (1989) und Wank (1996) beschrieben.

Tabelle 1 *Morphometrische Werte (Mittelwert \pm Standardabweichung) der untersuchten Muskulatur. Die mit * markierten Werte wurden vor dem Experiment gemessen. Die restlichen Werte mussten aufgrund schlechter Zugänglichkeit während des Experimentes in einer nachfolgenden Studie ermittelt werden. L_{MTC} stellt die initiale Länge des gesamten Muskel-Sehnen-Komplexes dar. Der Parameter L_{FaL} ist die initiale Faszikellänge und L_{SEC} gibt die initiale Länge der seriell elastischen Muskelkomponente wieder.*

Muskel	<i>n</i>	L_{MTC} [mm]	L_{FaL} [mm]	L_{SEC} [mm]
GAS	6	118,2 \pm 6,2	12,9 \pm 2,9	105,3 \pm 5,2
PLA	6	112,0 \pm 6,6	9,8 \pm 1,9	102,2 \pm 5,6
SOL	6	102,9 \pm 2,0 *	16,0 \pm 1,8 *	86,9 \pm 2,7 *
FDL	6	104,2 \pm 5,1	8,5 \pm 1,3	95,7 \pm 5,1
EDL	6	103,4 \pm 3,9	13,1 \pm 1,1	90,3 \pm 3,7
TA	6	91,9 \pm 3,8	35,7 \pm 2,0	56,3 \pm 3,6

2.3 Apparatur

2.3.1 Messplatz

In der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Reinhard Blickhan wurden in den letzten Jahren muskelphysiologische Experimente an Wieselmeerschweinchen (*Galea musteloides*), Ratten (*Rattus norvegicus*) oder Spinnen (*Cupiennius salei*) durchgeführt (Siebert, 2004; Till *et al.*, 2008; Weihmann *et al.*, 2009; Siebert *et al.*, 2010b; Till *et al.*, 2010; Siebert *et al.*, 2014b; Till *et al.*, 2014). Da die hierfür vorhandenen Messaufbauten zum Fixieren der

hinteren Gliedmaßen des Kaninchens nicht geeignet waren, musste für die Durchführung der *in situ* Experimente ein neuer Messplatz (siehe Abbildung 12) konstruiert werden. Dieser sollte ein schnelles und exaktes Fixieren der hinteren Extremität des Tieres gewährleisten, was mit bilateralen Metallstiften vollzogen wurde. Diese waren räumlich frei zu bewegen und leicht zu verwenden. Es wurden damit die Darmbeinschaukel (*Ala ossis ilii*), das Schienbein (*Tibia*) sowie die Knöchelgabel (*Malleolus lateralis* und *medialis*) der Versuchstiere fixiert. Eine solche Methode zur Arretierung der hinteren Extremität ist für Untersuchungen zur Bestimmung von Muskeleigenschaften in der Literatur oft beschrieben (Rack & Westbury, 1969; Baratta *et al.*, 1989; Herzog & Leonard, 1997; Martineau & Gardiner, 2001; Kaya *et al.*, 2002; Vaz *et al.*, 2012).

Beim Entwerfen der Arretierungseinheit musste darauf geachtet werden, dass weitere für das Experiment relevante Geräte, beispielsweise die Stimulationselektrode, leicht zugänglich angebracht sowie verwendet werden konnten. Zusätzlich wurde eine an den Arretierungsrahmen angepasste und höhenverstellbare Liege angefertigt, auf welcher sich das Tier während des Versuches befand.

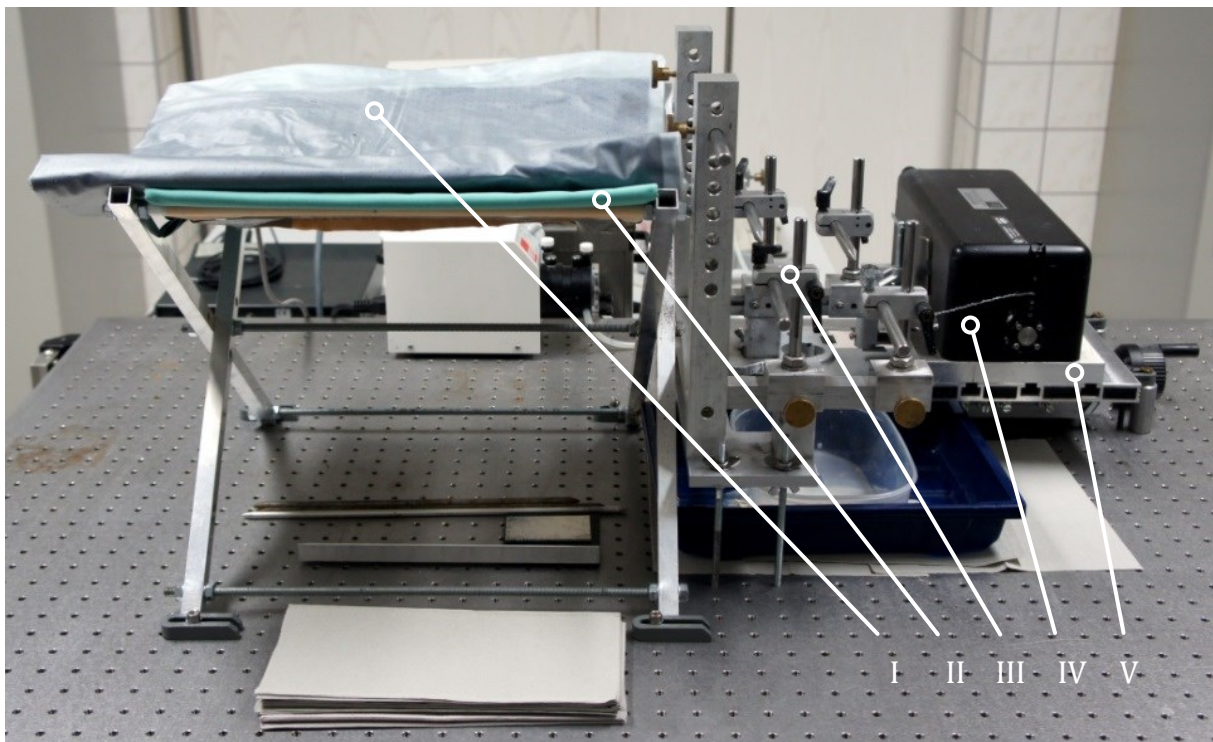


Abbildung 12 Messplatz für die Durchführung der Muskelexperimente im Institut für Versuchstierkunde und Tierschutz der Friedrich-Schiller-Universität Jena (eigenes Foto). I, Wärmematte. II, Liege. III, Arretierungsrahmen. IV, Hebelarmsystem. V, X-Y-Kreuztisch.

2.3.2 Steifigkeit der Arretierung

Mit den *in situ* Experimenten am narkotisierten Versuchstier wurden verschiedene Untersuchungsziele verfolgt, was Änderungen an der Messplatzkonfiguration bedingte. Beispielsweise wurden Experimente zur Erfassung der Muskeleoberfläche während des Kontrahierens vollzogen. Hierfür musste der Muskel von allen Seiten sichtbar sein. Folglich war bei diesen Messungen eine Amputation des Unterschenkels unerlässlich, so dass das Sprunggelenk nicht fixiert werden konnte (siehe Abbildung 13). Dies resultierte in einer veränderten Gesamtsteifigkeit der Arretierung, mit welcher die hintere Extremität fixiert war. Die Unterschiede in der Messplatzsteifigkeit mussten bei der Bestimmung der Muskelparameter beachtet werden.

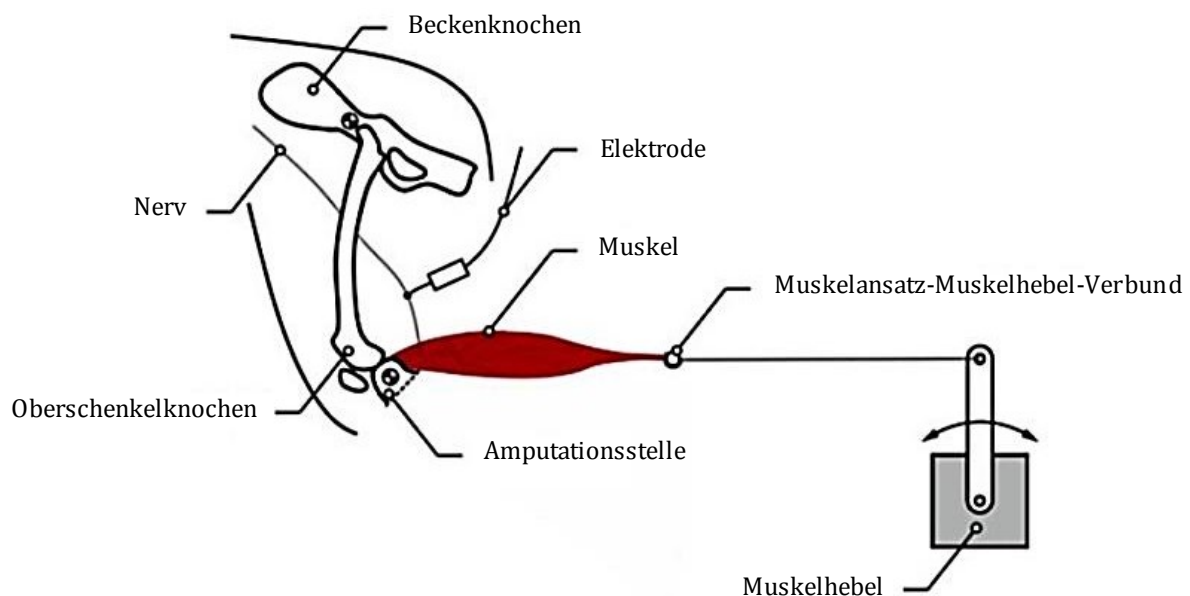


Abbildung 13 Darstellung der hinteren Extremität des Tieres während der Messung zur Rekonstruktion der Muskelgeometrie (aus Böhl *et al.*, 2013). Hierfür musste eine Amputation des Unterschenkels etwas distal von der Ursprungsstelle des Muskels vollzogen werden. Die Extremität wurde anhand der Arretierungseinheit am Beckenknochen sowie am Kniegelenk fixiert.

Es wurden vier verschiedene Messplatzkonfigurationen verwendet. Daher war es nötig, das elastische Verhalten der jeweiligen Beinfixierung zu bestimmen. Hierfür wurden insgesamt 103 Videoaufnahmen von isometrischen Kontraktionen analysiert. Ermittelt wurde die Lageänderung der Fixiereinheit am Kniegelenk während der maximalen Krafterzeugung des Muskels im Vergleich zur Ausgangsposition ohne Krafteinwirkung. Die durch die Muskelkontraktionen auf die Arretierungseinheit einwirkenden Kräfte lagen zwischen 9,4 und 260,2 N (siehe Abbildung 14).

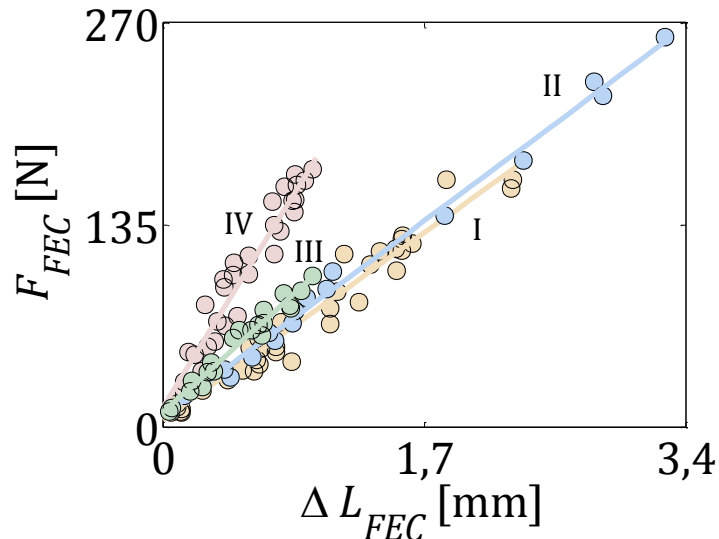


Abbildung 14 In der vorliegenden Arbeit wurden vier Messplatzkonfigurationen (I-IV) verwendet. Alle zeigten einen linearen Zusammenhang zwischen Lageänderung der Fixierung (ΔL_{FEC}) in Abhängigkeit von der auf die Fixierung wirkenden isometrischen Muskelkraft (F_{FEC}). Die Messplatzkonfigurationen sind wie folgt farblich codiert: I, gelb. II, blau. III, grün. IV, rot.

Die Bestimmung des elastischen Verhaltens der unterschiedlichen Fixierungen hatte für die Auswertung der Muskelparameter folgende Relevanz. Im Muskelmodell [CC] ist die SEC in Serie zu den beiden Muskelkomponenten CC und PEC angeordnet (Siebert *et al.*, 2008; Rode *et al.*, 2009b). Das elastische Verhalten der Fixiereinheit infolge einer Krafteinwirkung kann ebenso als seriell angeordnete Komponente ($FEC =$ „fixation elastic component“) ausgedrückt werden. Dies ist in Abbildung 15 dargestellt.

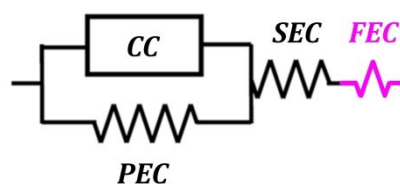


Abbildung 15 Muskelmodell [CC] mit Erweiterung. Die in Serie angeordnete Komponente FEC repräsentiert die Fixierung. Der Einfluss der FEC wurde bei der Bestimmung der SEC-Eigenschaften berücksichtigt.

Die experimentell bestimmte Kraft-Dehnungs Relation stellt demnach das passive Verhalten der beiden Komponenten SEC und FEC dar. Folglich muss die Dehnung der FEC von der Gesamtdehnung abgezogen werden, um auf die Dehnung der SEC schließen zu können (siehe Abbildung 16).

Berechnet wurden für jede Messplatzkonfiguration die Modellfunktion, welche das elastische Verhalten der Arretierungseinheit am Kniegelenk ausdrückt, sowie das

Bestimmtheitsmaß, welches die Qualität der Modellfunktionen beschreibt. Die Steigung der Modellfunktion gibt die lineare Steifigkeit der jeweiligen Arretierung an.

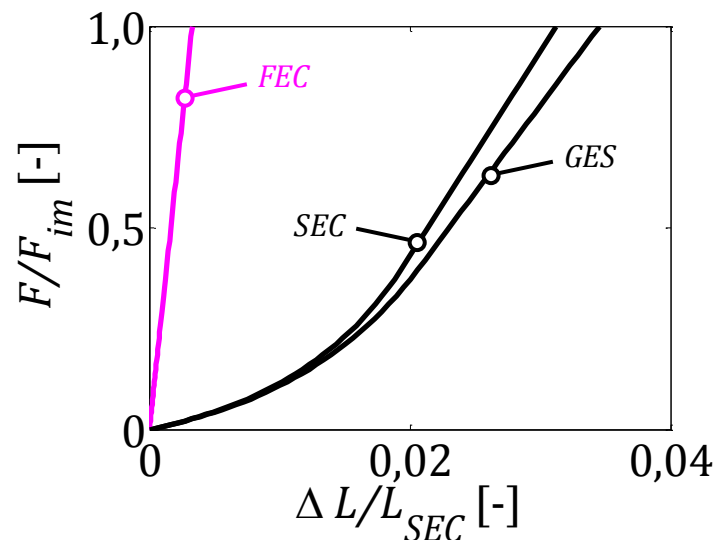


Abbildung 16 Exemplarische Darstellung normierter Kraft-Dehnungs Kurven von *FEC*, *SEC* sowie der beiden Komponenten zusammen (*GES*) für einen *M. soleus*. Die maximale isometrische Kraft dieses Muskels (F_{im}) betrug 23,6 N. Die initiale Länge der *SEC* des Muskels belief sich auf 89,8 mm.

Die *FEC*-Komponente zeichnete sich bei allen vier Konfigurationen durch ein lineares Verhalten aus. Dies wurde jeweils anhand eines sehr hohen Bestimmtheitsmaßes ($0,93 \leq R^2 \leq 0,99$) belegt, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2 Modellfunktion und dazugehöriges Bestimmtheitsmaß für die Beschreibung der vier in dieser Arbeit verwendeten Messplatzkonfigurationen. Hierfür wurden insgesamt 103 Kontraktionen betrachtet.

Fixierung	<i>n</i>	Modellfunktion	Bestimmtheitsmaß
I	38	$f(x) = 73,53 \cdot x + 4,60$	0,95
II	16	$f(x) = 76,48 \cdot x + 7,36$	0,99
III	20	$f(x) = 92,82 \cdot x + 9,43$	0,96
IV	29	$f(x) = 166,81 \cdot x + 12,98$	0,93

2.3.3 Hebelarmsystem

Das zentrale Element des Messplatzes zur Durchführung muskelphysiologischer Experimente war ein 310B-LR Hebelarmsystem der Firma Aurora Scientific Inc. (www.aurorascientific.com). Mit diesem Gerät ist es möglich, Längenänderungen und Kräfte vorzugeben und simultan aufzuzeichnen. Die Messfrequenz beträgt 1000 Hz. In

zahlreichen Publikationen wurden zur Bestimmung von Muskeleigenschaften bei verschiedenen Tierarten derartige Messgeräte eingesetzt (Josephson & Darrell, 1989; Lieber *et al.*, 1991; Askew & Marsh, 1997; Curtin *et al.*, 1998; Lockhart & Brooks, 2006; Corona *et al.*, 2008; Gabaldón *et al.*, 2008; Higham & Nelson, 2008; Roberts & Azizi, 2010; Winters *et al.*, 2011). Im gelieferten Zustand ist mit dem 310B-LR Hebelarmsystem bei einer Hebelarmlänge von 80 mm eine Kraftmessung bis maximal 100 N möglich. Die Auflösung der Kraftmessung wird von Aurora Scientific Inc. mit 0,01 N angegeben. Da allerdings für die Experimente mit dem *M. gastrocnemius* sowie mit dem *M. plantaris* höhere Kraftwerte erwartet wurden, musste der Hebel mit weiteren Löchern versehen werden. Es wurden demnach unter Berücksichtigung des maximalen Motordrehmoments von 8 Nm zusätzliche Löcher in den Hebel des Gerätes gefräst. Die Lochabstände wurden so gewählt, dass Messungen bis maximal 250 N möglich waren. Der Winkelmessbereich des Gerätes beträgt 28°. In der Tabelle 3 sind die maximalen Kreisbogenlängen für die verschiedenen Hebellöcher aufgelistet, die während der Experimente beachtet werden mussten. Die Auflösung für die Längenmessung bei einer Hebelarmlänge von 80 mm beträgt laut Hersteller 1 µm.

Tabelle 3 *Hebelarmlänge, maximaler Kraftmessbereich und maximale Kreisbogenlänge für die verschiedenen Hebellöcher des modifizierten Hebelarmes des Messgerätes 310B-LR.*

Hebelloch	Hebelarmlänge [mm]	Kraftmessbereich [N]	Bogenlänge [mm]
1	80,0	0...100	40,0
2	53,3	0...150	26,5
3	40,0	0...200	20,0
4	32,0	0...250	16,0

Um die Position des Hebelarmsystems auf dem Labortisch zweidimensional variieren zu können, wurde dieses fest auf einen X-Y-Kreuztisch montiert. Somit war es möglich, das Messsystem 310 B-LR in Abhängigkeit von der im Arretierungsrahmen fixierten hinteren Extremität des Tieres optimal zu positionieren, so dass die Kraftwirkungslinie des Muskels während der Kontraktion in einer Ebene mit dem Hebel des Messsystems lag. Sowohl die Arretierungseinheit, als auch der X-Y-Kreuztisch waren auf einem metallenen Labortisch der Firma Newport Corporation (www.newport.com) befestigt.

Das Hebelarmsystem war mit dem zu untersuchenden Muskel-Sehnen-Komplex verbunden. Für die Experimente mit dem *M. gastrocnemius* und dem *M. soleus* wurden

die Muskeln am Fersenbein mittels Stahlhaken fixiert und über einen sehr gering elastischen Stahldraht an das Hebelarmsystem angeschlossen. Bei allen anderen Muskelpräparaten wurde die distale Sehne mit einer speziellen Klemme fixiert, welche auf den Innenseiten mit gefrästen Einkerbungen versehen war. Solche Klemmen werden häufig zur Bestimmung der Eigenschaften von Sehnen und Aponeurosen genutzt (Ker, 1981; van Bavel *et al.*, 1996; Azizi & Roberts, 2009).

Die Ansteuerung des 310B-LR Hebelarmsystems erfolgte anhand selbstgeschriebener Funktionen, welche von Herrn Dr. Olaf Till aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Reinhard Blickhan angefertigt und zur Verfügung gestellt wurden. Diese Skript-Files wurden mit der Software GNU Octave (www.gnu.org/software/octave) erstellt. Sie dienten der Signalausgabe sowie der Datenerfassung. Die durch die Kreisbewegung des Hebels resultierte Höhendifferenz des Hebelloches wurde in den Skript-Files berücksichtigt. Die Steuerung des Stimulationssignals war ebenfalls in den Files integriert.

2.3.4 Stimulation

Die Stimulation der Muskulatur erfolgte anhand einer selbstgefertigten bipolaren Hakenelektrode (siehe Abbildung 17). Der Abstand zwischen den beiden Goldelektroden betrug 3 mm. Appliziert wurde die Elektrode am isolierten *N. ischiadicus*.



Abbildung 17 Bipolare Hakenelektrode zur nervalen Stimulation der Muskulatur (eigenes Foto). Der Elektrodenabstand betrug 3 mm. Die Elektrode wurde am isolierten *N. ischiadicus* appliziert.

Die Muskulatur wurde mit monophasigen Rechteckimpulsen von 100 μ s gereizt. Die Spannung betrug bei allen Experimenten 80 V. Die Stromstärke variierte in Abhängigkeit vom untersuchten Muskelpräparat zwischen 3-9 mA (dreifacher Wert der Schwellenstromstärke). Essentiell für die Experimente war die Gewährleistung einer supramaximalen Stimulation, das heißt alle Fasern des Nervs mussten erregt werden.

Somit konnten reproduzierbare Kontraktionen durchgeführt werden. Auch ist die supramaximale Stimulation für einen Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur nötig. Das Ermitteln der muskelspezifischen Stimulationsfrequenz für das Erreichen von tetanischen Kontraktionen erfolgte in Voruntersuchungen. In der Tabelle 4 sind die im Experiment gewählten muskelspezifischen Erregungsraten für alle in dieser Arbeit analysierten Muskeln aufgelistet.

Tabelle 4 Muskelspezifische Stimulationsfrequenzen, mit welchen tetanische Kontraktionen ausgelöst wurden.

	GAS	PLA	SOL	FDL	EDL	TA
f [Hz]	130	130	100	140	120	140

In Abbildung 18 ist exemplarisch eine Reihe von isometrischen Kontraktionen mit ansteigenden Erregungsraten zwischen 10-130 Hz für einen *M. plantaris* bei optimaler Muskellänge dargestellt. Für diesen Muskel wurde bei einer Stimulationsfrequenz von 130 Hz eine tetanische Kontraktion ausgelöst.

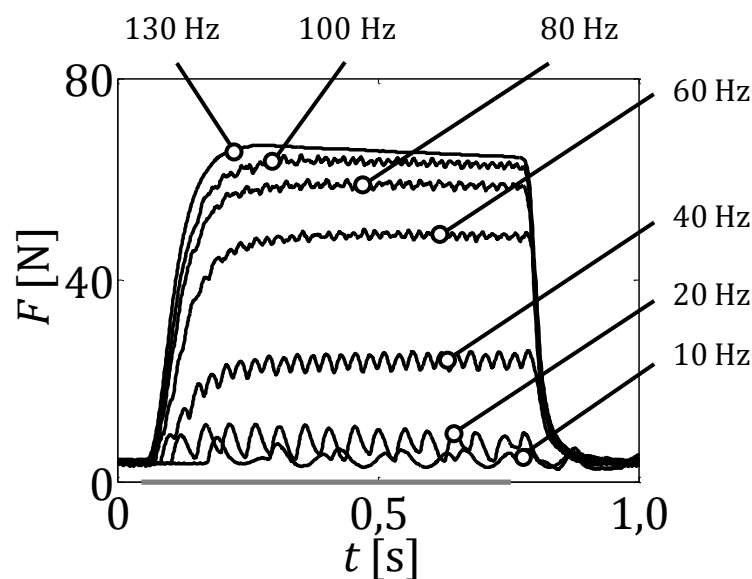


Abbildung 18 Kraft-Zeit Verläufe von isometrischen Kontraktionen des *M. plantaris* für unterschiedliche Stimulationsfrequenzen zwischen 10-130 Hz bei optimaler Muskellänge. Der graue Balken kennzeichnet die Stimulationsdauer von jeweils 0,7 s.

Abhängig vom untersuchten Muskel und der Versuchsabsicht wurden unterschiedlich lange Stimulationszeiten zwischen 0,3 und 20 s gewählt. Die Vermeidung von unnötigen Belastungen durch zu lange Stimulationszeiten wurde stets angestrebt.

2.3.5 Temperaturregulation

Aufgrund der temperaturabhängigen Eigenschaften der Muskulatur (Foulks & Perry, 1966; Ranatunga, 1982; Bennett, 1984; Buller *et al.*, 1984; Ranatunga, 1984; Bennett, 1985; Segal *et al.*, 1986; Kossler & Kuchler, 1987) wurden während der Experimente die Körperkerntemperatur der Versuchstiere und die Temperatur des isolierten Muskels konstant gehalten. Die Körperkerntemperatur des *Oryctolagus cuniculus* beträgt etwa 38,5 °C (Cooper *et al.*, 1965; Takemiya & Maeda, 1988). Die Regulierung der Körperkerntemperatur erfolgte unter Verwendung einer Wärmematte der Firma Harvard Apparatus Inc. (www.harvardapparatus.com) anhand permanent gemessener Temperaturdaten einer rektal platzierten Temperatursonde. Um eine gleichbleibende Muskeltemperatur zu bewirken, wurde das isolierte Präparat mit temperierter Ringerlösung (Fresenius Kabi AG, www.fresenius-kabi.de) befeuchtet. Dies schützte den Muskel-Sehnen-Komplex zudem vor dem Austrocknen und sorgte für ein konstantes Ionenmilieu. Die Ringerlösung wurde mit einem Thermostat (HAAKE C10 Temperierteil & HAAKE B3 Badgefäß, Thermo Electron GmbH, www.thermofisher.com) erwärmt und mittels eines pericyclischen Rollenpumpsystems Roth Cyclo II (Carl Roth GmbH & Co. KG, www.carlroth.com) zum Präparat geleitet.

2.3.6 Kamerasysteme

Für die Experimente zur Verformungsmessung der Muskeleoberfläche während des Kontrahierens wurde das Kamerasystem ARAMIS der Firma Gesellschaft für Optische Messtechnik mbH (www.gom.com) verwendet. Dieses Kamerasystem steht der Arbeitsgruppe um Prof. Dr.-Ing. Markus Böl (Institut für Festkörpermechanik, Technischen Universität Braunschweig) zur Verfügung.

Das Messsystem ARAMIS erfasst die räumlichen Koordinaten des untersuchten Präparates und generiert unter anderem Ergebnisse zu Dehnungen oder Verschiebungen. Es beruht auf der berührungslosen Bestimmung von Deformationen mittels Grauwertkorrelation. Das heißt, es approximiert mit Hilfe von flächigen Verschiebungsmessungen eines zufälligen und kontrastreichen Grauwertmusters die lokalen Deformationen (Chu *et al.*, 1985; Winter, 1993; Ritter & Friebe, 2001). Die Auflösung des CCD-Kamerasystems betrug 2352 (horizontal) × 1728 (vertikal) Pixel.

Das ARAMIS System fand ebenfalls Verwendung für die Bestimmung der Deformationseigenschaften unter uniaxialer Druckbeanspruchung.



Abbildung 19 Kamerasystem ARAMIS der Firma GOM mbH (www.gom.com, Zugriff: 16.10.2014).

Ein weiteres Hochgeschwindigkeitskamerasystem wurde bei den Untersuchungen zur mechanischen Charakterisierung der Aponeurose des *M. soleus* eingesetzt. Hierbei handelt es sich um das HCC-1000 (VDS Vosskühler GmbH, www.alliedvisiontec.com), über welches die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Reinhard Blickhan (Institut für Sportwissenschaft, Friedrich-Schiller-Universität Jena) verfügt. Dieses System ermöglicht bei maximaler Bildauflösung eine maximale Aufnahme Frequenz von 462 Bildern pro Sekunde. Die Bildauflösung bei diesem System liegt bei maximal 1024 (horizontal) × 1024 (vertikal) Pixel.

2.4 Durchführung der Experimente

2.4.1 Bestimmung der aktiven und passiven Muskeleigenschaften

Die *in situ* Experimente zur Bestimmung der aktiven und passiven Eigenschaften der verschiedenen Unterschenkelmuskeln des *Oryctolagus cuniculus* fanden am Institut für Versuchstierkunde und Tierschutz der Friedrich-Schiller-Universität Jena statt. Die Versuchstiere ($n = 21$) hatten ein mittleres Gewicht von $3,37 \pm 0,51$ kg.

Es wurden die Hill-Typ Muskelparameter von jeweils sechs *Mm. gastrocnemii*, *Mm. solei* sowie *Mm. plantares* ermittelt. Zudem wurden die Muskeleigenschaften für einen *M. flexor digitorum longus*, einen *M. extensor digitorum longus* sowie einen *M. tibialis anterior* untersucht.

Tabelle 5 *Morphometrische Daten (Mittelwert \pm Standardabweichung für GAS, PLA & SOL) der Versuchstiere, mit welchen die in dieser Arbeit beschriebenen aktiven sowie passiven Eigenschaften ermittelt wurden.*

	GAS	PLA	SOL	FDL	EDL	TA
<i>n</i>	6	6	6	1	1	1
<i>m</i> Tier [kg]	3,02 \pm 0,39	3,27 \pm 0,22	3,89 \pm 0,47	2,76	3,52	3,38
<i>m</i> Muskel [g]	16,04 \pm 1,32	6,31 \pm 0,74	3,26 \pm 0,32	4,78	4,77	3,52

Nach dem Wiegen wurden die Tiere durch eine intravenöse Injektion in die Ohrvene mit Natrium-Pentobarbital (Narcoren®, Merial GmbH) betäubt. Die verwendete Dosierung des Narkotikums betrug 40 mg/kg Körpergewicht. Dieser langanhaltende Wirkstoff aus der Gruppe der Barbiturate reduziert die Sensitivität der motorischen Endplatten gegenüber Acetylcholin, was zu einer vergleichsweise geringen Muskelrelaxation führt. Aufgrund der nur leicht analgetischen⁹ Wirkung von Natrium-Pentobarbital wurde zusätzlich eine epidurale Anästhesie mittels Bupivacain 0,5% mit Epinephrin 0,0005% (JENAPHARM®, mibe GmbH) in einer Dosierung von 0,6 mg/kg Körpergewicht auf Höhe des 7. Lendenwirbels vollzogen. Dieses Anästhesieverfahren erzielt eine reversible Blockade der Erregungsleitung im Rückenmark, da sich das Bupivacain an den sogenannten Flickerkanal der Nervenfasern bindet. Ist dieser Kaliumkanal blockiert, werden Depolarisation und Inaktivierung des Natriumkanals in dünnen schmerzleitenden Fasern verstärkt, was die Erregungsweiterleitung hemmt. Bupivacain wird durch eine gute Verträglichkeit und eine lange Wirksamkeit charakterisiert. Das Erreichen der Analgesie und einer entsprechenden Narkosetiefe wurde mittels Schmerztest durch Quetschreiz sowie dem Lidschlussreflex überprüft. Da die Experimente im vollständigen Umfang mehrere Stunden dauerten, wurde die Anästhesie durch kontinuierliche Verabreichung von 30 mg Natrium-Pentobarbital pro kg Körpergewicht pro Stunde über den venösen Zugang aufrechterhalten. Die epidurale Anästhesie mittels Bupivacain wurde *ex aequo* nach Bedarf wiederholt. Zur Stabilisierung des Kreislaufs erhielten die Tiere während der gesamten Versuchsdauer eine Glucose-Infusionslösung (Glucose 5% in isotoner Natrium-Chlorid-Lösung 0,9%, B. Braun Melsungen AG, www.bbraun.de). Die permanente Versorgung mit Glucose-Infusionslösung erfolgte mittels Spritzenpumpe (Perfusor®fm, B. Braun Melsungen AG) und einer Infusionsgeschwindigkeit von 10 ml/h über den venösen Zugang.

⁹Analgetisch = schmerzstillend.

Während des gesamten Experiments wurden kontinuierlich die Herzfrequenz sowie die Sauerstoffsättigung im Blut der Versuchstiere überwacht. Hierfür kam der DATEX-Ohmeda F-FM-00 Monitor (GE Healthcare, <http://www3.gehealthcare.com>) zum Einsatz. Zudem wurden die Atemfrequenz sowie die Körperkerntemperatur in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Um eine vollständige Sauerstoffsättigung des Blutes zu gewährleisten, wurde das Tier während des gesamten Experimentes über eine Nasensonde mit Sauerstoff versorgt.

Nachdem die initiale Betäubung durchgeführt wurde und die Schmerzreaktion sowie der Lidschlussreflex erloschen waren, erfolgte die Präparation des zu untersuchenden Muskels und des *N. ischiadicus*. Sowohl der isolierte Muskel als auch der Nerv wurden vom umliegenden Fett- und Bindegewebe befreit. Die den Muskel versorgenden Gefäße blieben dabei intakt und gewährleisteten eine vollständige Blutversorgung. Auch wurde während der Präparation darauf geachtet, dass die Sehne nicht verletzt wurde und dass keine Kraft auf den Muskel wirkte. Anschließend wurde das Versuchstier in den Messplatz umgelagert und die hintere Extremität des Kaninchens anhand des Arretierungsrahmens fixiert. Das distale Ende des Muskel-Sehnen-Komplexes wurde mit dem Hebelarmsystem verbunden. Die initiale Länge des Muskels, von welcher aus alle Versuche starteten, entsprach der Muskellänge bei einem Knie- und Sprunggelenkwinkel von jeweils 90°. Die Muskelausgangslänge wurde während der Präparation mit einem Messschieber bestimmt. Diese betrug beispielsweise für den *M. soleus* im Durchschnitt $102,9 \pm 2,0$ mm. Im Anschluss daran wurde die bipolare Hakenelektrode am *N. ischiadicus* appliziert.

Danach wurden die verschiedenen *in situ* Experimente zur Bestimmung der Muskeleigenschaften durchgeführt. Zu Beginn erfolgte das Ermitteln der minimalen Reizschwelle für eine Zuckungskontraktion. Im Anschluss daran wurde am Stimulator der dreifache Wert der Schwellenstromstärke dieser Zuckungskontraktion eingestellt. Diese Stromstärke war für die vollständige Rekrutierung aller Muskelfasern während der elektrischen Stimulation nötig (Herzog & Leonard, 1997).

Daraufhin erfolgte die Messung der experimentellen Kraft-Längen Relation des Muskels durch eine Serie isometrischer Kontraktionen bei verschiedenen Längen des Muskel-Sehnen-Komplexes. Das Längeninkrement hierfür betrug 2 mm. Die Stimulation wurde so kurz wie möglich gehalten, obgleich diese für die Erzeugung eines Plateaus im

Kraftsignal (siehe magentafarbene Ellipse in Abbildung 20) ausreichend lang gewählt werden musste. Die Experimente zur Bestimmung der Kraft-Längen Relation wurden bis zu einer passiven Kraft von rund 20% des jeweiligen isometrischen Kraftmaximums durchgeführt, um keine Gewebeverletzungen zu riskieren. Zwischen den isometrischen Kontraktionen wurden Pausen von je 2 min eingehalten, um eine metabolische¹⁰ Ermüdung zu vermeiden. Aus der experimentell bestimmten Kraft-Längen Beziehung konnte zum einen die optimale Länge (L_{opt}) des jeweiligen Muskels abgeleitet werden. Bei der optimalen Muskellänge entwickelt der MTC seine maximale isometrische Kraft (F_{im}). Zum anderen wurde die passive Kraft-Längen Relation des Muskels bestimmt. Anhand dieser konnten nachfolgend die Parameter der parallel elastischen Komponente unter Beachtung der seriellen Elastizität (Rode *et al.*, 2009b) approximiert werden.

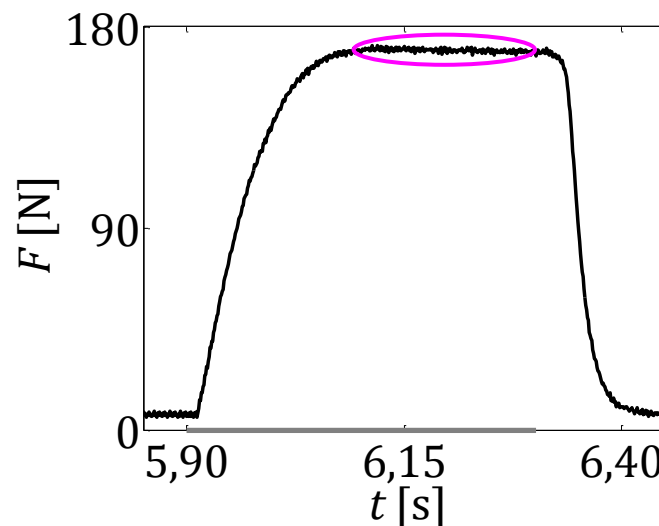


Abbildung 20 Exemplarischer Ausschnitt des Kraft-Zeit Verlaufs (Rohdaten) einer isometrischen Kontraktion des GAS. Nach Einstellung der entsprechenden Muskellänge erfolgte die 0,4 s andauernde Stimulation (grauer Balken) und es wurde eine aktive Kraft erzeugt. Die Stimulationsdauer wurde so gewählt, dass sich ein Plateau im Kraftverlauf (magentafarbene Ellipse) nachweisen ließ.

Um die Kraft-Geschwindigkeits Relation zu bestimmen, wurde eine Serie isotonischer Versuche gegen unterschiedliche Lasten zwischen 10% F_{im} und F_{im} durchgeführt. Die Startlänge des Muskels für diese Versuchsreihe entsprach der optimalen Muskellänge plus 2 mm. Die Parameter der Hillschen Gleichung wurden anhand einer nichtlinearen Regression an die experimentellen Daten approximiert. Nach jeder isotonischen Kontraktion wurde eine Pause von 3 min beachtet. Im Anschluss erfolgte eine

¹⁰ Metabolisch = stoffwechselbedingt.

isometrisch-isokinetische Messung, um die Parameter der serienelastischen Muskelkomponente unter Berücksichtigung der Verkürzung des kontraktilen Elements zu bestimmen (van Zandwijk *et al.*, 1997). Die Rampengeschwindigkeit betrug bei diesem Experiment ein Vielfaches der maximalen Kontraktionsgeschwindigkeit des Muskels. Die darauf folgende Pause betrug 3 min. Für die isotonischen Kontraktionen zur Bestimmung der Kraft-Geschwindigkeits Relation sowie für die isokinetische Messung zur Berechnung der Eigenschaften der seriell elastischen Komponente wurde die Stimulationsdauer aus den isometrischen Kontraktionen zur Ermittlung der Kraft-Längen Relation beibehalten. Nachfolgend wurde die Muskelermüdung während wiederholter langandauernder Kontraktionen bestimmt. Diese Messungen wurden mit dem *M. soleus*, dem *M. plantaris* sowie dem *M. gastrocnemius* von je 3 Tieren ($3,37 \pm 0,41$ kg) vollzogen. Analysiert wurde die Reduktion der Muskelkraft während des isometrischen Versuches. Diese ist von Muskel zu Muskel unterschiedlich ausgeprägt und wird durch verschiedene Verläufe beschrieben. Die Abbildung 21 zeigt exemplarisch einen Kraft-Zeit Verlauf einer langandauernden isometrischen Kontraktion des *M. gastrocnemius*. Bei dieser dargestellten Kontraktion betrug die Reizdauer 6 s. Nach der Kontraktion erfolgte eine Pause von 5 min.

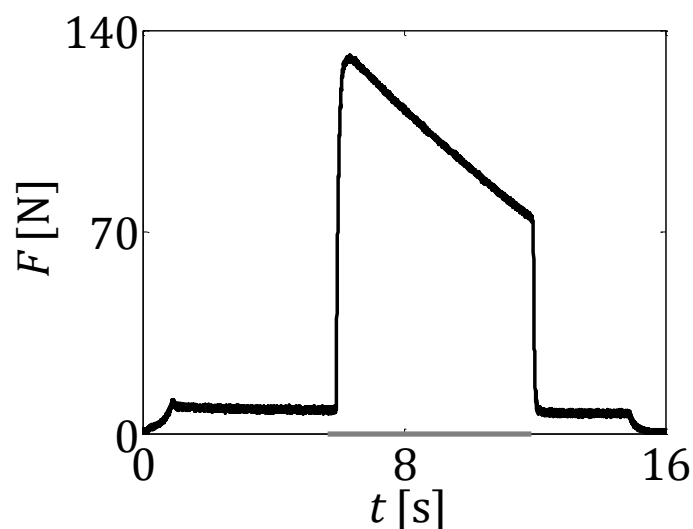


Abbildung 21 Kraft-Zeit Verlauf (Rohdaten) für eine langandauernde isometrische Kontraktion des *M. gastrocnemius* zur Erfassung der Muskelermüdung. Nach Einstellung der entsprechenden Muskellänge erfolgte die 6 s andauernde elektrische Stimulation (grauer Balken) und es wurde eine aktive Kraft erzeugt. Die Kraftreduktion bei diesem Versuch betrug 9,96 N/s.

Abschließend wurden die Experimente zur Abhängigkeit der Muskelkraft von der Kontraktionsgeschichte durchgeführt. Analog zu den Messungen zur Bestimmung der

muskulären Ermüdung wurden diese Experimente mit je drei *Mm. gastrocnemii*, *Mm. solei* sowie *Mm. plantares* verschiedener Tiere ($3,41 \pm 0,49$ kg) durchgeführt. Die beiden Phänomene Force Depression und Force Enhancement wurden durch isometrisch-isokinetisch-isometrische Kontraktionen sowie rein isometrischen Referenzmessungen untersucht. Anhand der ersten isometrischen Phase des Rampenexperiments wurde die maximale isometrische Kraft des zugrundeliegenden Muskels für die entsprechende Länge erreicht. Danach erfolgte die isokinetische Rampe. Für die anschließende zweite isometrische Phase wurde eine Dauer gewählt, welche ausreichend lang war, um einen konstanten Kraftzustand zu erzeugen. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte die Quantifizierung der Geschichtsabhängigkeit der Muskelkraft. Ermittelt wurde der Einfluss der Rampengeschwindigkeit auf die beiden Phänomene *FD* und *FE*. Die Geschwindigkeiten während der isokinetischen Rampe betrugen jeweils 35, 70 sowie 140%/s bezogen auf die durchschnittliche Faszikellänge des untersuchten Muskels (siehe Tabelle 1). Die konzentrischen beziehungsweise exzentrischen Rampen während der isometrisch-isokinetisch-isometrischen Kontraktionen erfolgten im Plateaubereich der Kraft-Längen Kurve des entsprechenden Muskels. Die Weite der Rampe entsprach dabei 30% der mittleren Faszikellänge des Präparates. Die isokinetische Dehnung zur Bestimmung von Force Enhancement begann bei einer Muskellänge von L_{opt} minus 15% L_{FaL} . Die isokinetische Verkürzungscontraktion zur Ermittlung von Force Depression startete bei einer Muskellänge von L_{opt} plus 15% L_{FaL} . Die isometrischen Referenzmessungen wurden bei einer Muskellänge vollzogen, die der Länge des Muskels nach der isokinetischen Dehnung oder Verkürzung entsprach. Aufgrund der langen Stimulation bei diesen Experimenten wurden längere Pausen von 5 min eingehalten.

Um während der vielen Kontraktionen zur Bestimmung der Muskeleigenschaften konstante Untersuchungsbedingungen zu schaffen, wurde nach jeder Versuchsreihe eine Referenzmessung bei der optimalen Länge des Muskels durchgeführt. Somit konnte die Krafterzeugung des Muskels unter isometrischen Bedingungen regelmäßig kontrolliert werden, was Aufschluss über einen möglichen Ermüdungseinfluss gab. Im Falle einer zu starken Reduzierung von F_{im} während der Referenzkontraktionen – Abweichungen von circa 5% F_{im} wurden noch akzeptiert – wurde das entsprechende Experiment für die Auswertung nicht berücksichtigt.

Nach Abschluss der muskelphysiologischen Untersuchungen wurde das noch narkotisierte Versuchstier durch eine Überdosis von Natrium-Pentobarbital (500 mg/kg

Körpergewicht) schmerzlos getötet. *Post mortem* wurde die Masse des untersuchten Muskels bestimmt. Zudem wurde die kontralaterale Extremität freipräpariert und in Bouinscher Lösung fixiert, damit diese später für das manuelle Digitalisieren der Muskelarchitektur verwendet werden konnte.

2.4.2 Bestimmung der Oberflächenverformung während der Kontraktion

Die Vermessung der Oberflächenverformung des Muskels erfolgte bei isometrischen, isotonischen und isokinetischen Kontraktionen an einem ausgewählten Versuchstier ($m = 4,1$ kg). Nachdem das Tier narkotisiert war und die epidurale Anästhesie vollzogen wurde, fand die Isolation des *N. ischiadicus* sowie die Präparation des Muskel-Sehnen-Komplexes statt. Danach wurde das Fersenbein des Kaninchens vom Fuß reseziert und das Tier konnte in den Messplatz umgelagert werden. Die zu messende Extremität wurde fixiert und der Muskelansatz am *Calcaneus* wurde über einen Haken mit dem Hebelarmsystem verbunden. Bei diesen Untersuchungen wurde der gesamte Messplatz auf einer speziell dafür angefertigten Platte befestigt. Diese Platte zeichnete sich durch ein Sichtfenster unterhalb des Arretierungsrahmens aus, so dass die vollständige optische Erfassung der äußeren Muskelform während der Kontraktion von allen Seiten möglich war. Die Positionierung der Sensoren des Kamerasystems ARAMIS ist in Abbildung 22 illustriert.

Die Versuche begannen bei einer initialen Länge des Muskels von 103,4 mm, welche sich bei einem Sprunggelenkwinkel von 90° ergab. Zu Beginn dieser *in situ* Experimente wurde eine Serie isometrischer Versuche bei unterschiedlichen Muskellängen durchgeführt. Das Längeninkrement hierfür betrug 2 mm. Somit wurde die experimentelle Kraft-Längen Relation des Muskels bestimmt, welche für die Durchführung dieser Messungen essentiell war. Im Anschluss daran wurde der Unterschenkel des Tieres etwa 5 mm distal des *Caput fibulae* amputiert. Dieser Eingriff war notwendig, da der *M. soleus* für die dreidimensionale Rekonstruktion von allen Seiten komplett sichtbar sein musste. Danach erfolgte ein präzises Besprühen des Muskels mit schwarzen und weißen Farbpigmenten, so dass sich ein zufälliges Muster ergab. Dieses wurde für die Berechnung der lokalen Deformationen auf der Muskeleoberfläche mittels Grauwertkorrelation benötigt. Anhand eines in diesem Zusammenhang zusätzlich durchgeführten Experimentes konnte nachgewiesen werden,

dass die Kontrastierung keinen Einfluss auf die Krafterzeugung des Muskels hat (publiziert in Böl *et al.*, 2013).

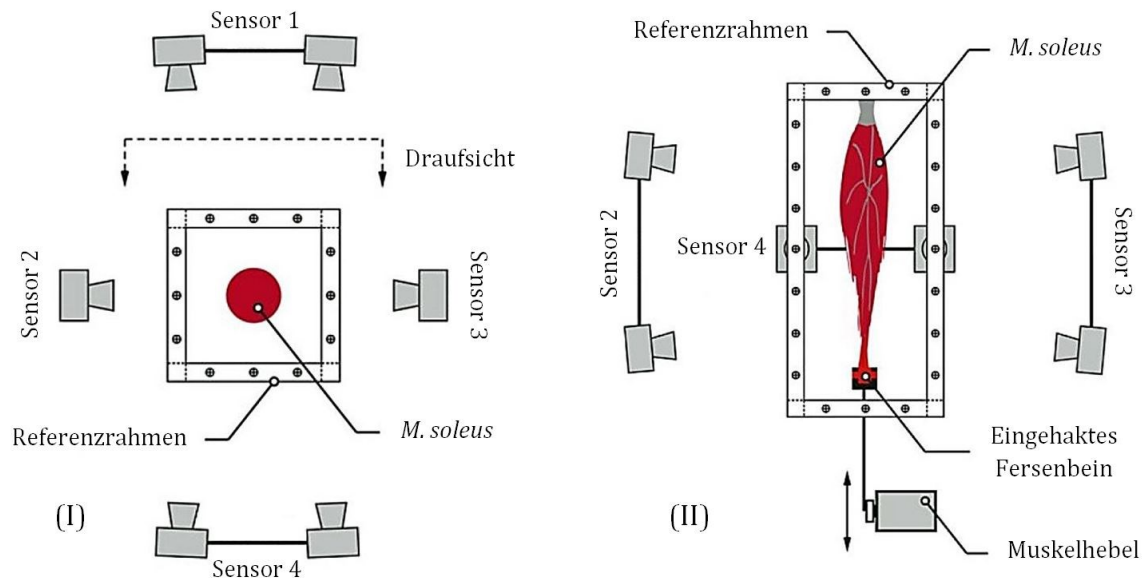


Abbildung 22 Illustration der Sensorenpositionierung des Kamerasystems ARAMIS zur Bestimmung der Oberflächenverformung des *M. soleus* (aus Böl *et al.*, 2013). Es wurden vier Sensoren, bestehend aus jeweils zwei CCD-Kameras, eingesetzt, um die vollständige Muskeleoberfläche aufzuzeichnen. I, Transversale Ansicht. II, Frontale Ansicht, in welcher der Sensor 1 nicht abgebildet ist.

Auch bei diesen Experimenten musste eine konstante Muskeltemperatur von circa 38,5 °C aufrecht gehalten werden. Dies konnte aufgrund des aufgesprühten Grauwertmusters nicht weiter mit temperierter Ringerlösung erfolgen, sondern wurde anhand einer temperaturgesteuerten Infrarotlampe erreicht. Die Körperkerntemperatur des Versuchstieres wurde, wie in Kapitel 2.3.5 bereits beschrieben, mittels Wärmematte (Harvard Apparatus Inc.) permanent reguliert. Nachfolgend wurden die isometrischen, isotonischen und isokinetischen Muskelkontraktionen durchgeführt, bei denen synchron die Muskelkraft, die Muskellänge sowie die dreidimensionalen Oberflächengeometrie des Muskels aufgezeichnet wurden.

Die Auswertung dieser Untersuchung erfolgte in Kooperation mit der Arbeitsgruppe um Prof. Dr.-Ing. Markus Böl. Es wurden für die unterschiedlichen Kontraktionsarten zu definierten Zeitpunkten die Teiloberflächen des *M. soleus* erstellt und daran anschließend zu einer gesamten Muskeleoberfläche zusammengesetzt. Die Abbildung 23 zeigt exemplarisch eine rekonstruierte Muskeleoberfläche des untersuchten Muskel-Sehnen-Komplexes.

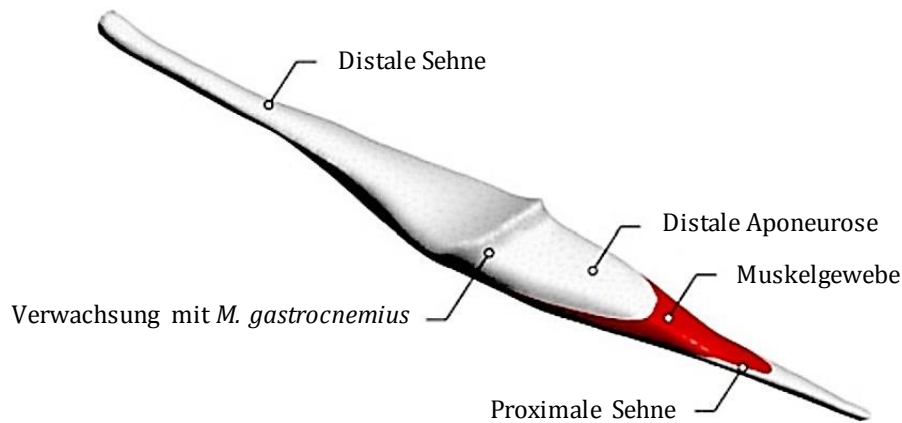


Abbildung 23 Dreidimensionale Darstellung der rekonstruierten Oberfläche des *M. soleus*, welche aus Muskelgewebe, Aponeurose und Sehnen besteht (aus Böhl *et al.*, 2013). Zu erkennen ist auch die Verwachsung des Muskels mit dem *M. gastrocnemius lateralis*, welche während der Präparation nicht vollständig entfernt werden konnte.

2.4.3 Deformationseigenschaften unter uniaxialer Druckbeanspruchung

Die experimentelle Bestimmung passiver Gewebeeigenschaften des Muskels wurde an 37 kubischen Probekörpern mit einer Kantenlänge von circa 5 mm aus fünfzehn *Mm. solei* des *Oryctolagus cuniculus* ($n = 8$, $m = 3,55 \pm 0,13$ kg) vollzogen. Es wurden Kompressionsversuche in Abhängigkeit zur Muskelfaserrichtung durchgeführt. Die Druckversuche erfolgten bei drei verschiedenen Orientierungen der Muskelfasern (0° , 45° sowie 90°) bezogen auf die Belastungsrichtung. Für das Beprobieren wurde die Materialprüfmaschine Z010 der Firma Zwick GmbH & Co. KG (www.zwick.de) am Institut für Festkörpermechanik der Technischen Universität Braunschweig verwendet. Zusätzlich wurde mit dem Kamerasystem ARAMIS (GOM mbH, www.gom.com) die dreidimensionale Geometrie der Präparate vor sowie während der maximalen Belastung erfasst. Hierfür war es nötig, die Proben mit schwarzen und weißen Farbpigmenten zu versehen, um die Deformationen der Oberflächen anhand der Grauwertkorrelation berechnen zu können.

Nachdem die Muskelgewebeprobe in der Prüfmaschine zwischen zwei horizontalen Platten aus Polytetrafluorethylen (PTFE) positioniert wurden, erfolgte die Aufnahme der Probengeometrie im undeformierten Zustand. Die Präparate wurden anschließend quasistatisch beprobt, bis eine Stauchung der Probekörper um 45% erreicht war. Somit konnte die Kraft in Abhängigkeit vom Deformationsweg ermittelt werden. Abschließend wurde die dreidimensionale Probenoberfläche im deformierten Zustand erfasst.

An dieser Stelle soll noch auf die folgende Problematik hingewiesen werden. Bei der hier beschriebenen Methode zur experimentellen Bestimmung von passiven Eigenschaften des Muskelgewebes treten zwischen den Kontaktflächen der Apparatur und dem Probekörper Reibungseffekte auf, welche dazu führen, dass kein uniaxialer Spannungszustand herrscht. Aus diesem Grund wurden die PTFE-Platten mit handelsüblichem Silikonöl versehen, um eine Reduzierung der Reibung zwischen PTFE-Platte und Muskelgewebe zu erreichen (publiziert in Böhl *et al.*, 2012).

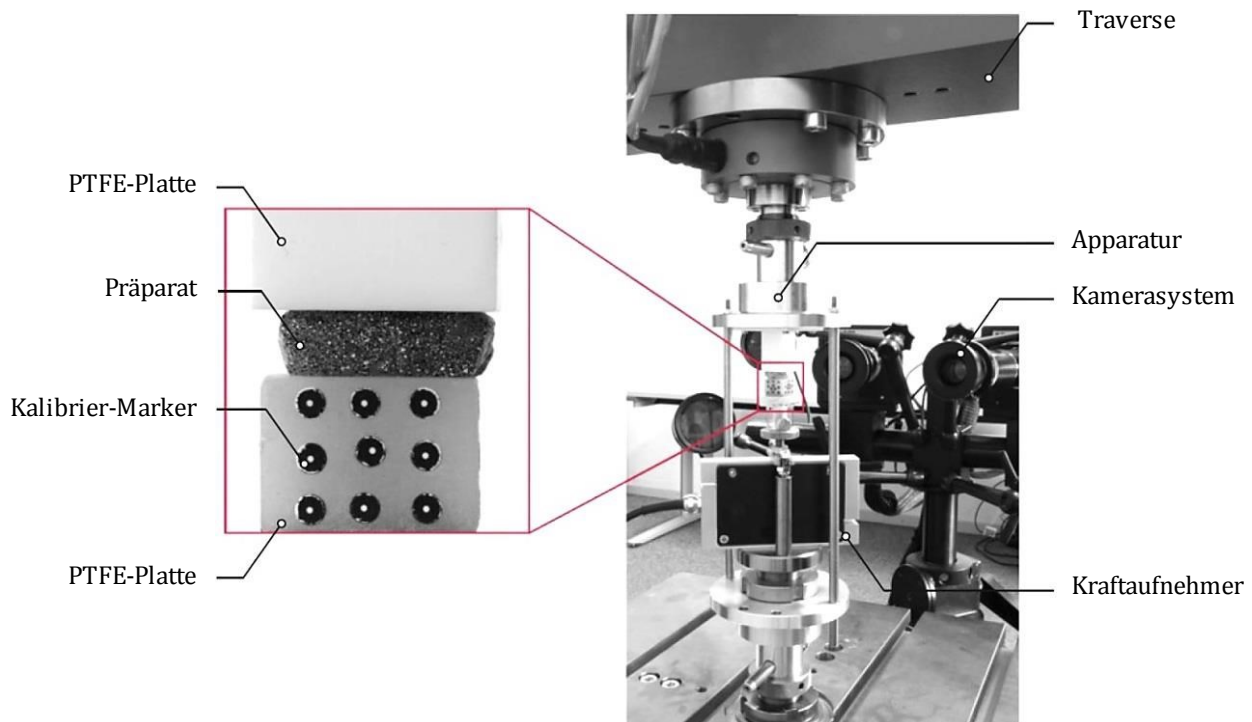


Abbildung 24 Apparatur für die Bestimmung der Deformationseigenschaften von Muskelgewebe des *M. soleus* unter uniaxialer Druckbeanspruchung. Die Nahaufnahme links zeigt ein Präparat im deformierten Zustand. Diese Abbildung stammt aus der Veröffentlichung von Böhl *et al.* (2012).

Diese Experimente wurden in Kooperation mit Prof. Dr.-Ing. Markus Böhl durchgeführt. Später wurden innerhalb der Arbeitsgruppe um Herrn Böhl diese Resultate zur Parameteridentifikation für ein Materialmodell herangezogen, mit welchem das passive Muskelgewebe beschrieben werden kann.

2.4.4 Mechanische Eigenschaften der Aponeurose

Die Elastizitätseigenschaften von Aponeurosengewebe wurden *in situ* beim *M. soleus* von drei Neuseelandkaninchen untersucht, deren durchschnittliches Gewicht $2,63 \pm 1,18$ kg

betrug. Hierfür erfolgte die Charakterisierung der räumlichen Formänderung der proximalen Sehnenplatte infolge passiver Krafteinwirkung.

Unmittelbar nach dem Tod der Tiere begannen die Präparation der Extremität und die Isolation des Muskels. Anschließend wurde mit Hilfe von Pinzette und Gefäßschere das den Muskel umgebende Epimysium entfernt. Daraufhin wurden Marker mittels Histoacryl Gewebekleber (B. Braun Melsungen AG) auf der Oberfläche der Präparate appliziert (Zuurbier *et al.*, 1994; van Bavel *et al.*, 1996; van Donkelaar *et al.*, 1999; Azizi & Roberts, 2009). Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Marker hatten einen Durchmesser von 0,4 mm. Für die Bestimmung der Eigenschaften der Aponeurose wurde diese entlang ihrer Längsrichtung sowie in transversaler Richtung markiert.

Die proximale Sehne des *M. soleus* wurde mit einer Klemme fixiert. Um diese Fixierung zu verbessern, wurden die Innenflächen der beiden Platten mit Sandpapier versehen (Lewis & Shaw, 1997; Defrate *et al.*, 2006). Der *Calcaneus* als distales Ende des Muskels wurde über einen Haken mit dem 310B-LR Hebelarmsystem verbunden. Das Messgerät wurde für die Experimente so angesteuert, dass eine uniaxiale Dehnung der Präparate erfolgte, was zu einer Formänderung des Muskels führte.

Es wurden die longitudinalen und transversalen Längenänderung zwischen definierten Markern der Aponeurose bestimmt. Die Dehnungsgeschwindigkeit des Muskels betrug 10%/s der initialen Muskellänge. Diese Ausgangslänge des Muskel-Sehnen-Komplexes wurde während der Präparation bei einem Sprunggelenkwinkel von 90° gemessen. Die Dehnung der *Mm. solei* in longitudinaler Richtung erfolgte bis zu einem Kraftwert, welcher über dem isometrischen Kraftmaximum des Muskels (Leichsenring *et al.*, 2011) lag. Es wurden dabei irreversible Beschädigungen des Präparates verhindert, welche in Form von Mikrorissen auftreten können.

Die Gewebedehnungen wurden mit zwei synchronisierten Highspeedkameras HCC-1000 erfasst. Für die dreidimensionale Berechnung der kinematischen Daten wurde die Software WinAnalyze (Mikromak, www.mikromak.com) genutzt. Abschließend erfolgte die Auswertung der synchronisierten Längen- und Kraftdaten mittels MATLAB (The Mathworks Inc., www.mathworks.com). Bei der Datenanalyse in longitudinaler Richtung wurde zwischen der Dehnung der gesamten proximalen Sehnenplatte (APO_{GES}) und der Dehnung im proximalen (APO_{prox}) sowie im distalen Teil (APO_{dist}) der Aponeurose

differenziert (Abbildung 25). In transversaler Richtung erfolgte die Bestimmung der Eigenschaften im proximalen und im distalen Bereich der Sehnenplatte (Abbildung 26).

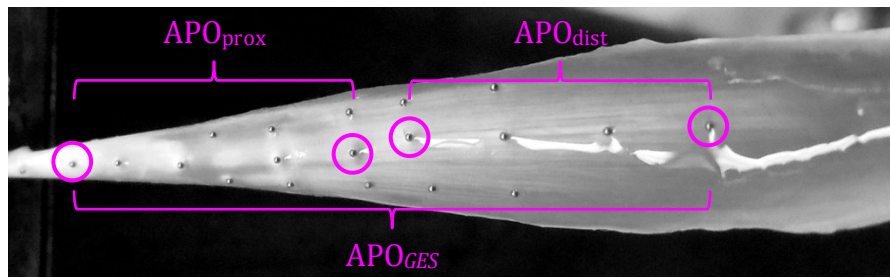


Abbildung 25 Markierung der proximalen Aponeurose des *M. soleus* in longitudinaler Richtung (eigenes Foto). Untersucht wurden die Elastizitätseigenschaften der gesamten Sehnenplatte (APO_{GES}), die des proximalen Teils (APO_{prox}) sowie die des distalen Teils (APO_{dist}) der Aponeurose.

Aus den Oberflächenänderungen infolge der applizierten Kraft wurden sowohl in longitudinaler als auch in transversaler Richtung die Relation zwischen der Längenänderung definierter Marker zueinander und der Kraft erzeugt. Für die ermittelten Kennlinien in longitudinaler Richtung konnte daraufhin die Dehnung sowie die Steifigkeit approximiert werden.

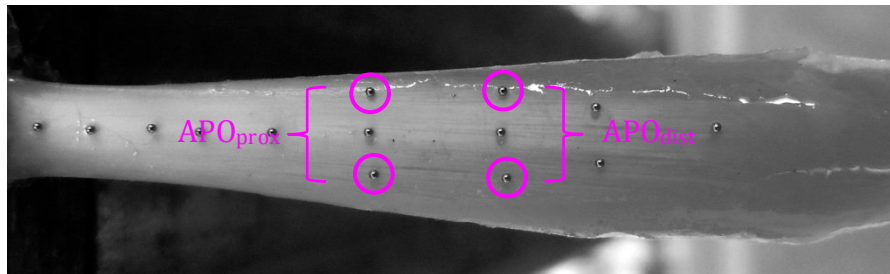


Abbildung 26 Markierung der proximalen Aponeurose des *M. soleus* in transversaler Richtung (eigenes Foto). Es wurden der proximale sowie der distale Bereich der Sehnenplatte analysiert.

Die Steifigkeit (c), also der Widerstand mit dem sich das Gewebe bei Krafteinwirkung einer Verformung entgegensetzt, entspricht dem Anstieg im linear-elastischen Bereich der Kraft-Verlängerungs Relation (siehe Abbildung 27) und wird wie folgt berechnet:

$$c = \frac{\Delta F}{\Delta L} . \quad (2.1)$$

Die Dehnung (ε) wird folgendermaßen ermittelt:

$$\varepsilon = \frac{\Delta L}{L_0} = \frac{L - L_0}{L_0} . \quad (2.2)$$

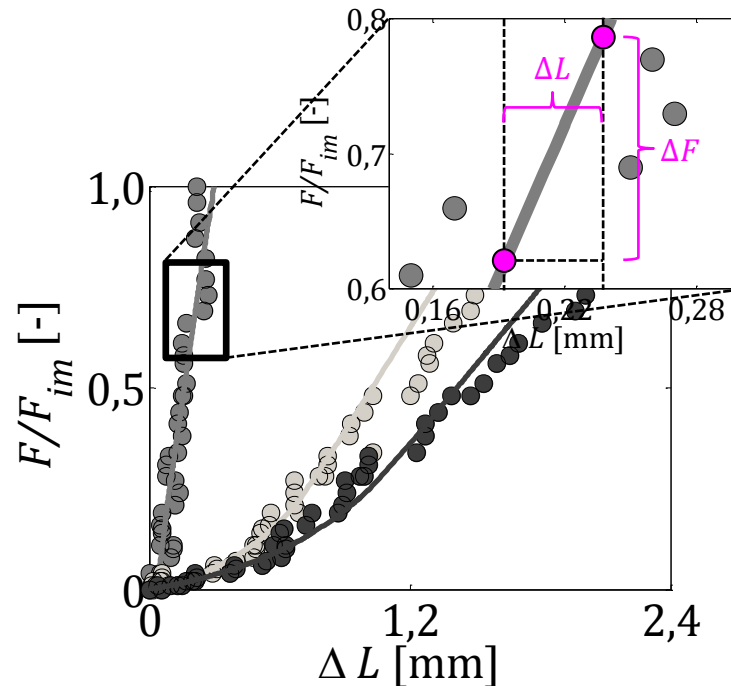


Abbildung 27 Darstellung der Längenänderung (ΔL) der differenten Segmente einer proximalen Sehnenplatte in longitudinaler Richtung infolge einer einwirkenden passiven Kraft. Im vergrößerten Bildausschnitt sind die zur Bestimmung der Gewebesteifigkeit notwendigen Parameter ΔL und ΔF am Beispiel des proximalen Segments im linear-elastischen Bereich der Kraft-Verlängerungs Relation aufgezeigt.

2.5 Auswertung der *in situ* Experimente

Anhand von *in situ* Experimenten wurden unterschiedliche Versuchsreihen zur Bestimmung von aktiven und passiven Muskeleigenschaften vollzogen. Zu den aktiven Eigenschaften zählen die Kraft-Längen Abhängigkeit (FL), die Kraft-Geschwindigkeits Relation (FV), die Aktivierung (Act), das elektromechanische Delay (EMD), die muskuläre Ermüdung (Fat) sowie die Abhängigkeit der Muskelkraft von der Kontraktionsgeschichte (FD & FE). Die Kennlinien der seriell (SEC) und parallel (PEC) elastischen Muskelkomponenten werden den passiven Eigenschaften zugeordnet.

2.5.1 Kraft-Längen Relation des Muskel-Sehnen-Komplexes

Anhand einer Reihe von isometrischen Kontraktionen mit supramaximaler Stimulation wurden die aktive und passive Kraft-Längen Relationen des jeweiligen Muskel-Sehnen-Komplexes ermittelt. Die Muskellänge war während des Versuches konstant. Aus dem

Kraft-Zeit Verlauf der Kontraktion wurden die isometrische Maximalkraft sowie die passive Kraft für die jeweils vorgegebene Länge bestimmt. Das Längeninkrement betrug 2 mm. Ausgehend von der initialen Muskellänge wurden die Präparate auf die jeweilige Versuchslänge gebracht und zunächst 5 s lang gehalten, bevor die Stimulation begann. Somit wurden die viskosen Einflüsse auf die aktive Muskelkontraktion minimiert.

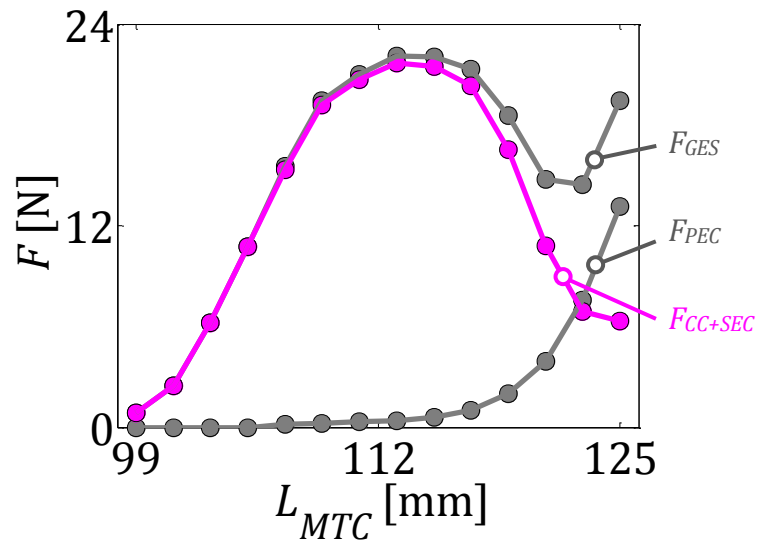


Abbildung 28 Exemplarische Kraft-Längen Kennlinien für einen gesamten Muskel-Sehnen-Komplex [F_{GES}], der parallelelastischen Komponente [F_{PEC}] sowie des kontraktiven Elements [F_{CC+SEC}] eines SOL. Die Approximation der Kraft-Längen Relation des kontraktiven Elements erfolgte unter Verwendung des Modells [CC+SEC]. Die initiale Länge des MTC betrug 105 mm und entsprach der Muskellänge bei einem SGW von 90°. Die optimale Muskellänge lag bei diesem Präparat bei 113 mm.

Aus der experimentell bestimmten Kraft-Längen Beziehung wurde die optimale Länge des untersuchten Muskels abgeleitet. Bei L_{opt} entwickelt der Muskel-Sehnen-Komplex die maximale isometrische Kraft (F_{CC+SEC}). Die Berechnung der Kraft-Längen Relation des kontraktiven Muskelements unter Verwendung des Modells [CC+SEC], siehe Rode *et al.* (2009b) oder Siebert *et al.* (2008), erfolgte durch die Subtraktion der Messwerte der parallelelastischen Komponente (F_{PEC}) von den Kraftdaten des gesamten Muskel-Sehnen-Komplexes (F_{GES}):

$$F_{CC+SEC} = F_{GES} - F_{PEC} \quad (2.3)$$

Die Berechnung der aktiven Kraft-Längen Relation unter Beachtung der seriellen und parallelen Elastizitäten anhand des einfachen Hill-Typ Muskelmodells [CC] nach Rode *et al.* (2009b) wird in Kapitel 2.5.5 beschrieben.

2.5.2 Kraft-Geschwindigkeits Relation

Um die Kraft-Geschwindigkeits Beziehung im konzentrischen Arbeitsbereich zu ermitteln, wurde mit jedem untersuchten Muskel eine Serie von isotonischen Kontraktionen durchgeführt (James *et al.*, 1996). Die Startlänge des MTC entsprach L_{opt} plus 2 mm. Da bei isotonischen Experimenten der MTC gegen einen gleichbleibenden Widerstand kontrahiert, kann in Abhängigkeit von der vorgegebenen Last die maximale Kontraktionsgeschwindigkeit ermittelt werden. Für die Beschreibung der hyperbolischen Kraft-Geschwindigkeits Relation unter konzentrischen Bedingungen (Hill, 1938) wurden Versuche gegen unterschiedliche Lasten durchgeführt. Ausgehend von einer Last, welche fast F_{im} entsprach, wurden immer geringer werdende Widerstände gewählt, bis der Muskel nahezu unbelastet kontrahieren konnte. Die Parameterberechnung zur Hillschen Gleichung (Hill, 1938) wurde mittels nichtlinearer Regression an den experimentellen Messwerten vollzogen:

$$FV(v_{CC}) = \frac{v_{CCmax} - v_{CC}}{v_{CCmax} + \frac{v_{CC}}{curv}}, \quad v_{CC} < 0. \quad (2.4)$$

Die Größe v_{CC} ist die Kontraktionsgeschwindigkeit und v_{CCmax} die maximale Kontraktionsgeschwindigkeit. Die Variable $curv$ ist ein Maß für die Krümmung der konzentrischen Kraft-Geschwindigkeits Beziehung und wird wie folgt berechnet:

$$curv = \frac{a}{F_{im}} = \frac{b}{v_{CCmax}}. \quad (2.5)$$

Die Parameter a und b sind muskelspezifische Konstanten, welche die Form der Kraft-Geschwindigkeits Relation des Muskels beschreiben. Die Größe F_{im} stellt die isometrische Maximalkraft des Muskel-Sehnen-Komplexes dar.

2.5.3 Seriell elastische Komponente

Die Parameterbestimmung der seriell elastischen Muskelkomponente erfolgte unter Berücksichtigung der Verkürzung des kontraktiven Elements (van Zandwijk *et al.*, 1997). Hierfür wurde im Anschluss an eine isometrische Kontraktion bei optimaler Länge eine

sehr schnelle isokinetische Kontraktion im konzentrischen Arbeitsbereich des Muskels vollzogen. Die Länge der Rampe musste hierfür so eingestellt werden, dass sich für die gemessene Kraft am Rampenende ein Wert kleiner 0 N ergab. Die vorgegebene Rampengeschwindigkeit des Hebelarmsystems betrug dabei ein Vielfaches von v_{CCmax} des untersuchten Muskels. Anschließend wurde die Verkürzung des kontraktiven Elements während der isokinetischen Phase approximiert. Hierfür musste die Kraft-Geschwindigkeits Relation des Muskels vorliegen. Die berechnete Verkürzung des kontraktiven Elements wurde danach von der Verkürzung des gesamten Muskels abgezogen, so dass unter Beachtung der *FEC* die Verkürzung der seriell elastischen Komponente resultierte. Anhand der folgenden Kraft-Verkürzung Kennlinie der *SEC* wurden die Parameter zur Serienelastizität nach Winters und Woo (1990) berechnet.

$$F_{SEC}(\Delta L_{SEC}) = \frac{F_l}{e^{k_{sh}} - 1} \cdot (e^{\frac{k_{sh} \cdot \Delta L_{SEC}}{\Delta L_{SEC1}}} - 1), \quad 0 < \Delta L_{SEC} < \Delta L_{SEC1} \quad (2.6)$$

$$F_{SEC}(\Delta L_{SEC}) = F_l + k \cdot (\Delta L_{SEC} - \Delta L_{SEC1}), \quad \Delta L_{SEC1} \leq \Delta L_{SEC} \quad (2.7)$$

Die Parameter ΔL_{SEC1} und F_l sind in dieser Berechnung die Länge sowie die Kraft, bei welcher sich der Übergang zwischen exponentiellen und linearen Verhalten der Kraft-Dehnungs Relation der seriell elastischen Komponente befindet. Der Parameter k gibt den Wert der linearen Steifigkeit der *SEC* an.

2.5.4 Parallel elastische Komponente

Neben der *SEC* existieren im Muskel weitere elastische Strukturen, welche parallel zum kontraktiven Element angeordnet sind. Diese werden als parallel elastische Komponente bezeichnet. Die Parameterberechnung der *PEC* erfolgte anhand der experimentell bestimmten passiven Kraft-Längen Abhängigkeit des Muskels unter Berücksichtigung der seriellen Elastizität.

Die Gleichung 2.8 zeigt die Kraft-Dehnungs Relation der parallel elastische Komponente in Abhängigkeit von den beiden Größen k_1 und k_2 nach Brown *et al.* (1996):

$$F_{PEC}(\Delta L_{PEC}) = k_1 \cdot (e^{k_2 \cdot \Delta L_{PEC}} - 1), \quad \Delta L_{PEC} > 0. \quad (2.8)$$

2.5.5 Kraft-Längen-Relation des kontraktilen Elements

Aufgrund der anatomischen Komplexität der Muskulatur wurden die aktiven Muskeleigenschaften unter Beachtung der elastischen Komponenten *SEC* und *PEC* ermittelt (Siebert *et al.*, 2008; Rode *et al.*, 2009b). Demnach wurde für die Berechnung der aktiven Kraft-Längen Beziehung das einfache Hill-Typ Muskelmodell [*CC*] verwendet. In dem Modell ist das kontraktile Muskelement in Serie zur *SEC* und parallel zur *PEC* angeordnet, was eine sehr gute strukturelle Übereinstimmung mit dem realen Muskel aufweist und die Bestimmung von physiologischen Parametern ermöglicht. Die Abbildung 29 zeigt dies exemplarisch für den *M. soleus*.

Die berechnete Kraft-Längen Relation des aktiven *CC* des Muskels kann anhand einer stückweise linearen Gleichung beschrieben werden.

$$FL(L_{CC}) = \begin{cases} \frac{F_c}{L_2 - L_1} \cdot (L_{CC} - L_1), & L_1 \leq L_{CC} \leq L_2 \\ F_c + \frac{F_c - 1}{L_2} \cdot (L_{CC} - L_2), & L_2 < L_{CC} \leq L_{CCopt} \\ 1, & L_{CCopt} < L_{CC} \leq L_3 \\ 1 + \frac{-1}{L_4 - L_3} \cdot (L_{CC} - L_3), & L_3 < L_{CC} \leq L_4 \end{cases} \quad (2.9)$$

Die Gleichung 2.9 beinhaltet die folgenden Parameter. Die Größe F_c ist die Kraft, bei welcher sich der Anstieg des ansteigenden Astes der aktiven Kraft-Längen Kurve der kontraktilen Muskelkomponente ändert. Der Parameter L_{CC} ist die Länge des *CC* und L_{CCopt} ist die optimale Länge der kontraktilen Komponente. Die Längen L_1, L_2, L_3 sowie L_4 sind die charakterisierenden Längen für die theoretische Sarkomer Kraft-Längen Relation des Muskels (Gordon *et al.*, 1966; Herzog *et al.*, 1992).

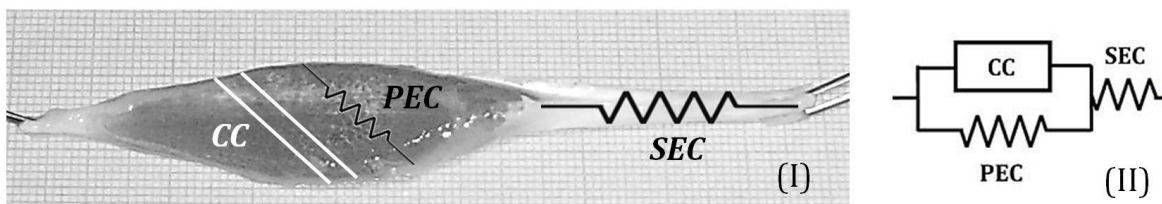


Abbildung 29 Die Struktur des Hill-Typ Muskelmodells [*CC*] aus (I) realer (eigenes Foto) und (II) schematischer Sicht. Die schematische Darstellung stammt aus Siebert *et al.* (2008).

2.5.6 Bestimmung der Geschichtsabhängigkeit der Muskelkraft

Die Abhängigkeit der Muskelkraft von der Kontraktionsgeschichte wurde anhand isometrisch-isokinetisch-isometrischer Kontraktionen sowie rein isometrischer Referenzmessungen untersucht (Abbott & Aubert, 1952). Bei allen Kontraktionen wurden die Muskeln supramaximal stimuliert.

Analysiert wurde der Einfluss der Geschwindigkeit auf die beiden Phänomene Force Depression und Force Enhancement. Hierfür wurden jeweils Kontraktionen mit unterschiedlich schnellen isokinetischen Rampen vollzogen. Die Geschwindigkeiten der isokinetischen Rampe betrugen 35, 70 sowie 140%/s bezogen auf die mittlere Faszikellänge des entsprechenden Muskels.

Ausgewertet wurden im Vergleich zur Referenzkontraktion einerseits die Erhöhung der Muskelkraft infolge einer aktiven Dehnung (bei *FE*) und andererseits die Kraftreduzierung nach aktiver Verkürzungskontraktion (bei *FD*). Die Quantifizierung der History Effekte erfolgte zu einem Zeitpunkt, an welchem sich nach der Rampe ein bleibender Kraftzustand ergab. Abgesehen vom *M. soleus* wurden Force Enhancement und Force Depression bei den untersuchten Muskeln nach 0,5 s berechnet. Für den Schollenmuskel betrug das Zeitintervall zwischen dem Ende der isokinetischen Rampe und dem Zeitpunkt der Bestimmung von Force Enhancement beziehungsweise Force Depression 1,3 s.

2.5.7 Aktivierung

Um das Aktivierungsverhalten zu analysieren, wurde von jedem einzelnen Muskel eine isometrische Kontraktion bei optimaler Muskellänge sowie ein einfaches Hill-Typ Modell (Siebert *et al.*, 2008) verwendet. Die Bestimmung des Aktivierungsverhaltens erfolgte durch Anpassung der Zeitkonstante τ (τ), bis die Simulation dem experimentellen Kraft-Zeit Verlauf der isometrischen Kontraktion nahezu entsprach. Der Anpassungsprozess erfolgte nach dem Prinzip der Minimierung der Summe aller Fehlerquadrate. Für die Analyse der Aktivierung wurde das Zeitintervall zwischen Stimulationsbeginn und Erreichen der maximalen isometrischen Kraft betrachtet. Das im eingesetzten Hill-Typ Muskelmodell implementierte Aktivierungsmodell (Otten,

1987; Zajac, 1989) beschreibt die Relation zwischen der neuronalen Stimulation des Muskels (S) und dem Aktivierungszustand (Act):

$$\frac{\partial Act}{\partial t} = \frac{1}{\tau} \cdot (S - Act), \quad S, Act \in [0,1]. \quad (2.10)$$

Die Konstante τ charakterisiert in dieser Approximation die Zeitdauer des Einströmens von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) durch spannungsabhängige Kalziumkanäle in das Sarkoplasma.

2.5.8 Ermittlung des elektromechanischen Delays

Das elektromechanische Delay ($EMD_{in\ situ}$) wurde anhand von *in situ* durchgeführten isometrischen Experimenten bestimmt, welche bei der optimalen Länge des zu untersuchenden Muskels vollzogen wurden. Für die Quantifizierung der $EMD_{in\ situ}$ -Werte wurde das Zeitintervall zwischen Stimulationsbeginn und Zeitpunkt des Überschreitens einer definierten Kraftschwelle (S-Wert) gemessen (siehe Abbildung 30). Dieser Schwellenwert berechnete sich aus dem Vierfachen der Standardabweichung der passiven Kraft vor Stimulationsbeginn. Dieses methodische Vorgehen wurde bereits von Siebert *et al.* (2010a) und Mörl *et al.* (2012) beschrieben.

Zusätzlich wurden simulierte $EMD_{in\ silico}$ -Werte ermittelt, um die Vorhersagekraft des einfachen Hill-Typ Muskelmodells [CC] (Siebert *et al.*, 2008) an experimentellen *in situ* Daten zu überprüfen. Die Simulation von isometrischen Kontraktionen mit dem einfachen Hill-Typ Modell [CC] erfolgte bei Längen, die der optimalen Länge des jeweiligen realen Muskels entsprach. Für das Hill-Typ Muskelmodell [CC] wurden die realistischen Parameter des entsprechenden Muskelpräparates verwendet. Die Kraftschwelle für die Bestimmung des simulierten $EMD_{in\ silico}$ -Wertes entsprach der des $EMDs$ aus dem *in situ* Experiment.

In der Folge wurden die konstatierten EMD -Werte der beiden Gruppen $EMD_{in\ situ}$ und $EMD_{in\ silico}$ statistisch analysiert. Die Auswertung der Daten erfolgte mit einem „Linear Mixed-Effects Model“, welches nach Muskelgruppen stratifizierte. Hierbei wurde getestet, ob sich die Differenzen zwischen den *in situ* und den *in silico* ermittelten EMD -Werten von Null unterscheiden. Zur Kontrolle wurde anschließend mit einem Shapiro -

Wilk-Test auf Normalverteilung der Residuen geprüft. Die statistische Analyse erfolgte mit der freien Software R (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich).

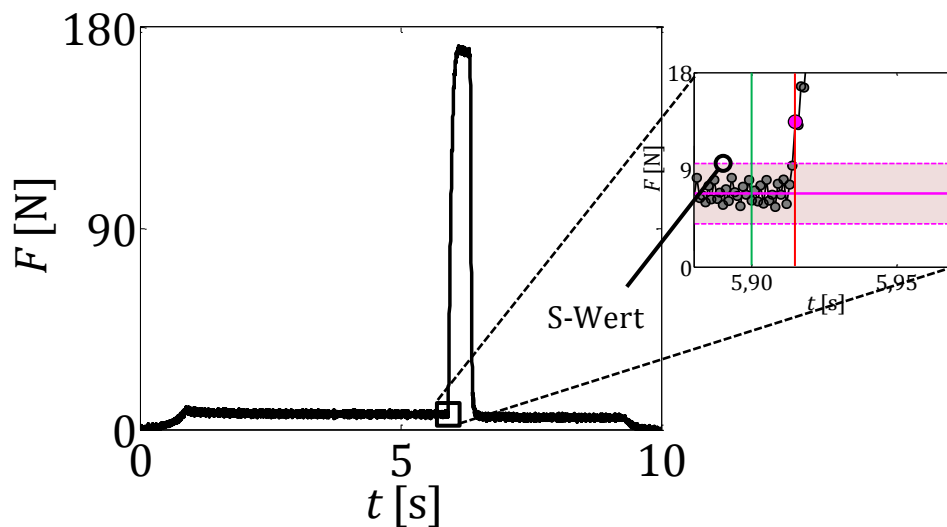


Abbildung 30 Experimenteller Kraft-Zeit Verlauf (Rohdaten) einer *in situ* durchgeführten isometrischen Kontraktion bei L_{opt} eines *M. gastrocnemius*. Diese Kontraktion wurde für die Bestimmung des *EMDs* verwendet. Das Zeitintervall zwischen Stimulationsbeginn (grüne vertikale Linie im vergrößerten Bildausschnitt) und Zeitpunkt des erstmaligen Überschreitens einer definierten Kraftschwelle (rote vertikale Linie im vergrößerten Bildausschnitt) gibt das *EMD* an, welches in diesem Beispiel 15 ms betrug.

2.5.9 Messung der muskulären Ermüdung

Die muskuläre Ermüdung während isometrischer Kontraktionen mit supramaximaler Stimulation ist interindividuell sowie intraindividuell unterschiedlich. Um die Ermüdung der Muskulatur zu beschreiben, wurden mit je drei *Mm. gastrocnemii*, *Mm. solei* sowie *Mm. plantares* langandauernde isometrische Kontraktionen bei der optimalen Muskellänge des jeweiligen Muskels durchgeführt. Die Stimulationsdauer betrug beim *M. gastrocnemius* sowie beim *M. soleus* jeweils 6 s. Der *M. plantaris* wurde 1,8 s lang und in einem zusätzlichen Versuch 20 s lang stimuliert. Analysiert wurden die Rate der Reduzierung der aktiven Kraft während isometrischer Kontraktionen sowie der Verlauf des Kraftabfalls.

3 Ergebnisse

3.1 Aktive und passive Muskeleigenschaften

Für die Bestimmung der physiologischen Eigenschaften der Unterschenkelmuskulatur des Kaninchens wurden standardisierte Versuchsbedingungen eingehalten, um die Vergleichbarkeit sowie die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gewährleisten zu können.

3.1.1 Kraft-Geschwindigkeits Relation

Alle in dieser Arbeit festgestellten Kraft-Geschwindigkeits Kurven zeigten den von Hill (1938) veröffentlichten hyperbolischen Zusammenhang zwischen Kraft und Kontraktionsgeschwindigkeit (Abbildung 32). Das Ermitteln der Kraft-Geschwindigkeits Relation erfolgte anhand einer Serie isotonischer Kontraktionen gegen differente Lasten, welche zwischen 10% F_{im} und F_{im} lagen. Dies ist in der Abbildung 31 exemplarisch für einen *M. gastrocnemius* dargestellt.

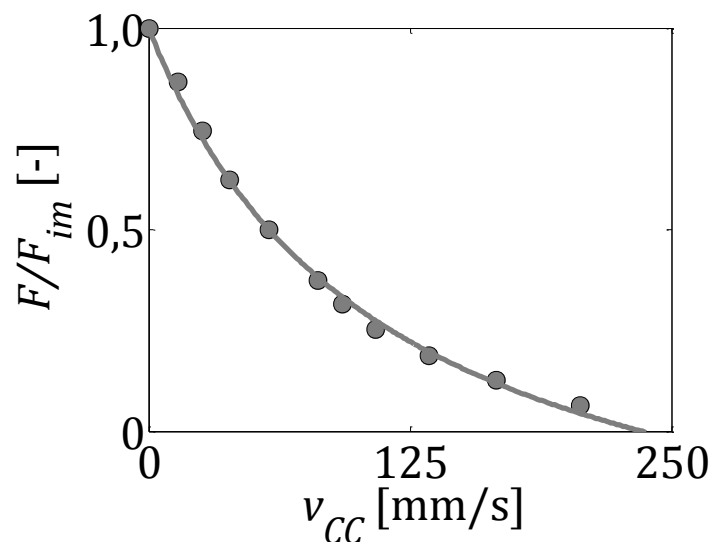


Abbildung 31 Kraftnormierter Kraft-Geschwindigkeits Verlauf im konzentrischen Arbeitsbereich eines *M. gastrocnemius*. Die Berechnung der Parameter erfolgte mittels nichtlinearer Regression (Linie) an den experimentellen Messdaten (Punkte). Das F_{im} dieses Muskelpräparates betrug 161,5 N. Die maximale Kontraktionsgeschwindigkeit des Muskels lag bei 236,1 mm/s und die Krümmung der Kraft-Geschwindigkeits Kurve nahm einen Wert von 0,47 an.

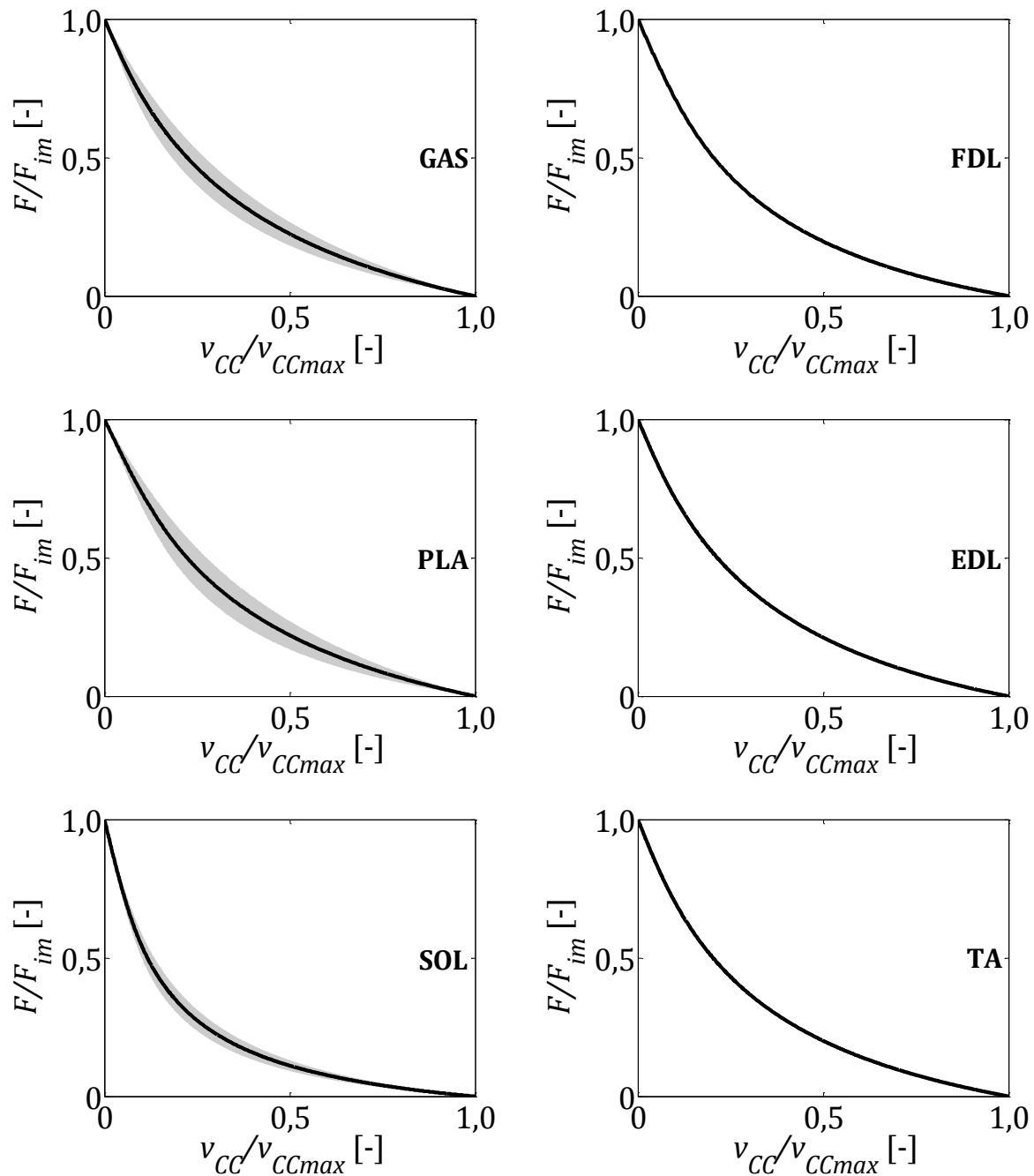


Abbildung 32 Normierte Kraft-Geschwindigkeits Kennlinien der untersuchten Muskeln. Das isometrische Kraftmaximum (F_{im}) des entsprechenden Muskels wird in Kapitel 3.1.4 angegeben. Der Parameter v_{CCmax} ist die maximale Kontraktionsgeschwindigkeit des Muskels. Vom *M. gastrocnemius* (GAS), *M. plantaris* (PLA) und *M. soleus* (SOL) wurden je sechs Muskelpräparate untersucht. Die grauen Flächen stellen bei diesen Präparaten die berechnete Standardabweichung dar. Die Angaben zum *M. flexor digitorum longus* (FDL), *M. extensor digitorum longus* (EDL) sowie zum *M. tibialis anterior* (TA) entstammen jeweils einer Messung.

Die maximale Kontraktionsgeschwindigkeit des *M. gastrocnemius* betrug im Schnitt $237,8 \pm 24,6$ mm/s ($13,5 \pm 1,7$ L_{CCopt} /s) und der Parameter *curv* nahm einen mittleren Wert von $0,47 \pm 0,09$ an. Für den *M. plantaris* wurde eine v_{CCmax} von $131,4 \pm 37,7$ mm/s

($10,1 \pm 3,2 L_{CCopt}/s$) berechnet und es ergab sich ein durchschnittlicher *curv*-Wert von $0,41 \pm 0,16$. Der *M. soleus* kontrahierte im Schnitt mit maximal $141,4 \pm 35,0$ mm/s ($6,4 \pm 1,0 L_{CCopt}/s$). Der berechnete Wert für den Parameter *curv* des *M. soleus* betrug $0,15 \pm 0,05$. Demnach kontrahierten die *Mm. gastrocnemii* circa 34% schneller als die *Mm. plantares* und etwa doppelt so schnell wie die *Mm. solei*.

Tabelle 6 Maximale Kontraktionsgeschwindigkeit (v_{CCmax}) und *curv*-Wert für den *M. gastrocnemius* (GAS), den *M. plantaris* (PLA) sowie den *M. soleus* (SOL), jeweils $n = 6$.

		GAS		PLA		SOL	
Parameter		MW	SD	MW	SD	MW	SD
FV	v_{CCmax} [mm/s]	237,8	24,6	131,4	37,7	141,4	35,0
	<i>curv</i>	0,47	0,09	0,41	0,16	0,15	0,05

Eine maximale Kontraktionsgeschwindigkeit von 157,4 mm/s ($14,7 L_{CCopt}/s$) wurde für den *M. flexor digitorum longus* ermittelt. Der *curv*-Wert belief sich bei diesem Muskel auf 0,32. Mit einer maximalen Geschwindigkeit von 173,6 mm/s ($12,3 L_{CCopt}/s$) kontrahierte der *M. extensor digitorum longus*. Der Parameter *curv* dieses Muskelpräparates lag bei 0,37. Die höchste Kontraktionsgeschwindigkeit wurde für den einen *M. tibialis anterior* ermittelt. Diese betrug 602,0 mm/s ($16,4 L_{CCopt}/s$). Für die Krümmung der Kraft-Geschwindigkeits Kurve im konzentrischen Arbeitsbereich wird bei diesem Muskel ein Wert von 0,33 angegeben.

Tabelle 7 Maximale Kontraktionsgeschwindigkeit (v_{CCmax}) und *curv*-Wert des *M. flexor digitorum longus* (FDL), des *M. extensor digitorum longus* (EDL) sowie des *M. tibialis anterior* (TA), jeweils $n = 1$.

		FDL	EDL	TA
Parameter		EW	EW	EW
FV	v_{CCmax} [mm/s]	157,4	173,6	602,0
	<i>curv</i>	0,32	0,37	0,33

In der Abbildung 33 wird deutlich, dass sich die Kraft-Geschwindigkeits Kurve für die untersuchten *Mm. solei* von den Kennlinien der anderen in dieser Arbeit analysierten Präparate anhand eines stärker gekrümmten Verlaufs unterscheidet. Dies spiegelt sich zudem in den berechneten *curv*-Werten wider. Dieser war beim Schollenmuskel, welcher hauptsächlich aus Typ-I-Fasern besteht, mit 0,15 deutlich geringer als bei allen anderen untersuchten Muskeln, welche vorrangig Typ-II-Muskelfasern enthalten.

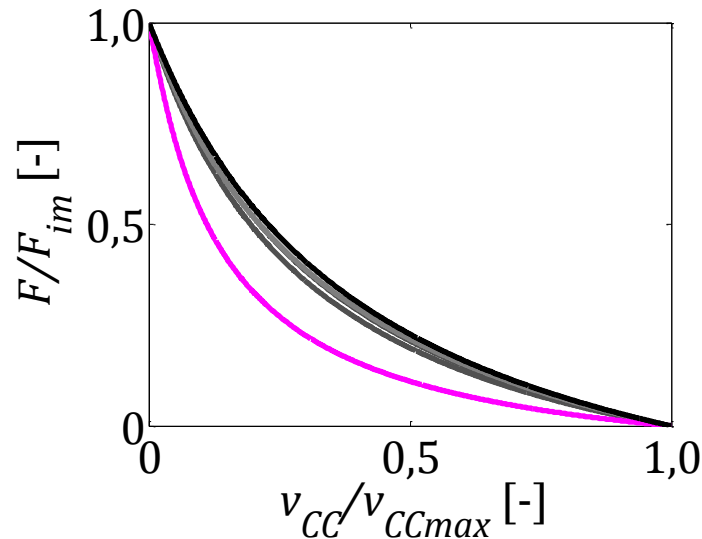


Abbildung 33 Normierte Kraft-Geschwindigkeits Kennlinien der untersuchten Muskeln. Das isometrische Kraftmaximum (F_{im}) des entsprechenden Muskels wird in Kapitel 3.1.4 angegeben. Der Parameter v_{CCmax} ist die maximale Kontraktionsgeschwindigkeit des jeweiligen Muskels. Die magentafarbene Kennlinie des *M. soleus* (SOL) unterscheidet sich von den in Graustufen dargestellten Kurven der anderen untersuchten Muskeln. Deutlich wird, dass die Kraft-Geschwindigkeits Kurve des aus hauptsächlich Typ-I-Fasern bestehenden Schollenmuskels eine stärkere Krümmung aufweist als die Kraft-Geschwindigkeits Kurven der vorrangig Typ-II-Fasern enthaltenen Muskelpräparate.

3.1.2 Seriell elastische Komponente

Für die seriell elastische Komponente aller in dieser Arbeit analysierten Muskeln wurde in der Kraft-Dehnungs Kurve eine nichtlineare Fußregion aufgezeigt. Daran schloss sich ein linearer Bereich an, welcher für den *M. soleus* bei einer durchschnittlichen Kraft von $10,5 \pm 3,8$ N und einer damit korrespondierenden SEC-Dehnung von $2,6 \pm 0,4\%$ begann. Bezogen auf das mittlere Kraftmaximum des *M. soleus* fing der lineare Bereich der Kraft-Dehnungs Kurve bei etwa $0,4 F_{im}$ an. Sowohl beim *M. plantaris* als auch beim *M. gastrocnemius* lag der Übergang zum linearen Bereich der Kraft-Dehnungs Kurve bei rund $0,3 F_{im}$. Dieser Übergang begann beim *M. plantaris* bei einer mittleren Dehnung von $3,6 \pm 0,6\%$ und einer Kraft von $27,0 \pm 9,9$ N. Bei einer Dehnung von $4,9 \pm 0,9\%$ und einer Kraft von $48,8 \pm 8,1$ N befand sich der Beginn des linearen Bereichs in der Kraft-Dehnungs Kurve des *M. gastrocnemius*. Die Steifigkeit der seriell elastischen Komponente des *M. soleus* betrug im Mittel $14,1 \pm 2,7$ N/mm und für den *M. plantaris* wurde eine mittlere SEC-Steifigkeit von $21,9 \pm 4,9$ N/mm berechnet. Die Steifigkeit der SEC des *M. gastrocnemius* belief sich auf $30,3 \pm 1,4$ N/mm.

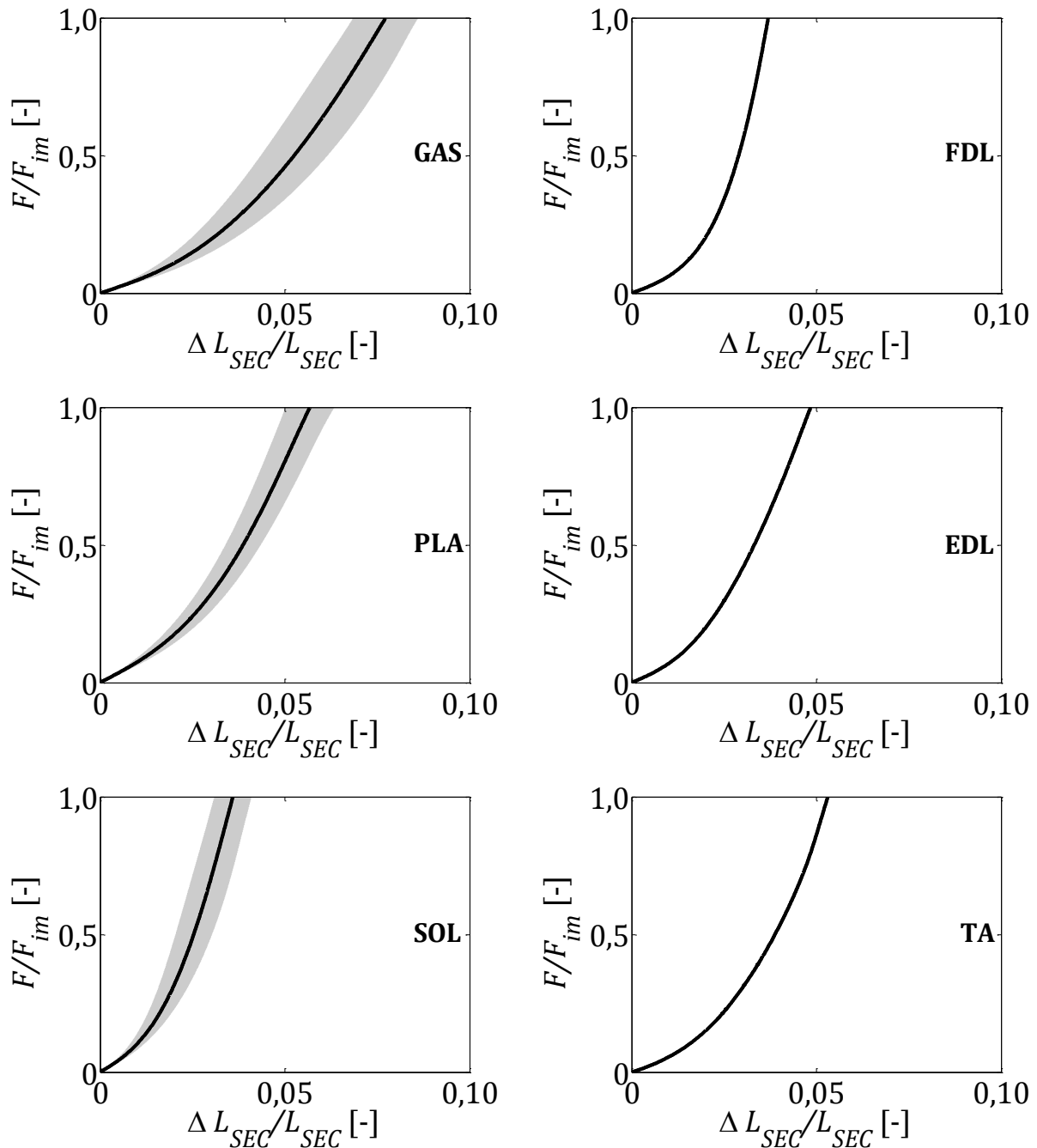


Abbildung 34 Normierte Kraft-Dehnungs Kurven der SEC aller in dieser Arbeit beschriebenen Präparate. Die maximale isometrische Kraft (F_{im}) der Muskeln ist in Kapitel 3.1.4 aufgelistet. Die Normierung der SEC-Dehnung (ΔL_{SEC}) erfolgte mit L_{SEC} (siehe Tabelle 1). Es wurden vom *M. gastrocnemius* (GAS), *M. plantaris* (PLA) und *M. soleus* (SOL) sechs Muskeln untersucht. Bei diesen Präparaten geben die grauen Flächen die Standardabweichung wieder. Vom *M. flexor digitorum longus* (FDL), *M. extensor digitorum longus* (EDL) und *M. tibialis anterior* (TA) wurde je eine Messung ausgewertet.

Der lineare Bereich der Kraft-Dehnungs Kurve des *M. flexor digitorum longus* begann bei einer Kraft von 29,4 N, was etwa $0,5 F_{im}$ darstellt. Bei dieser Kraft war die serienelastische Komponente des Muskels um 3,2% gedehnt. Die Steifigkeit der SEC des *M. flexor digitorum longus* betrug 36,3 N/mm. Eine weniger steife serienelastische

Komponente wurde für den *M. extensor digitorum longus* berechnet. Diese belief sich auf 15,8 N/mm. Bei diesem Muskel lag der Übergang zum linearen Bereich der Kraft-Dehnungs Kurve bei einer Dehnung von 3,1% und einer Kraft von 15,7 N, was etwa 0,4 F_{im} ausmacht. Von den untersuchten Muskeln wurde für den *M. tibialis anterior* mit 9,0 N/mm die geringste SEC-Steifigkeit ermittelt. Bei diesem Muskel-Sehnen-Komplex startete der lineare Bereich bei rund 0,2 F_{im} und einer damit korrespondierenden Dehnung der seriell elastischen Muskelkomponente von 2,7%.

Tabelle 8 Parameter der seriell elastischen Komponente für den *M. gastrocnemius* (GAS), den *M. plantaris* (PLA) und den *M. soleus* (SOL), jeweils $n = 6$.

		GAS		PLA		SOL	
Parameter		MW	SD	MW	SD	MW	SD
SEC	F_1 [N]	48,8	8,1	27,0	9,9	10,5	3,8
	ΔL_{SEC1} [mm]	5,1	0,9	3,6	0,6	2,3	0,4
	k_{sh}	2,2	0,3	2,6	0,5	2,7	0,7
	k [N/mm]	30,3	1,4	21,9	4,9	14,1	2,7

Die Dehnung der serienelastischen Komponente bei einer Krafteinwirkung von F_{im} des jeweiligen Muskels lag bei den untersuchten Präparaten, relativ zur initialen Länge der SEC (siehe Tabelle 1), zwischen 3,6% (*M. soleus*) und 7,7% (*M. gastrocnemius*). Die SEC-Dehnung des *M. plantaris* bei F_{im} betrug im Mittel 5,7%. Für den *M. flexor digitorum longus* wurde bei einer Krafteinwirkung von F_{im} eine Dehnung der SEC von 3,7% berechnet und beim *M. extensor digitorum longus* belief sich diese auf 4,8%. Mit 5,3% kann die Dehnung der seriell elastischen Komponente bei einer Krafteinwirkung von F_{im} für den *M. tibialis anterior* angegeben werden.

Tabelle 9 Parameter der seriell elastischen Komponente des *M. flexor digitorum longus* (FDL), des *M. extensor digitorum longus* (EDL) sowie des *M. tibialis anterior* (TA), jeweils $n = 1$.

		FDL	EDL	TA
Parameter		EW	EW	EW
SEC	F_1 [N]	29,4	15,7	4,0
	ΔL_{SEC1} [mm]	3,0	2,8	1,5
	k_{sh}	4,3	2,0	2,1
	k [N/mm]	36,3	15,8	9,0

3.1.3 Parallel elastische Komponente

Die parallel elastische Komponente der untersuchten Präparate zeigte im gesamten Messbereich einen nichtlinearen Verlauf im Kraft-Dehnungs Diagramm (Abbildung 35).

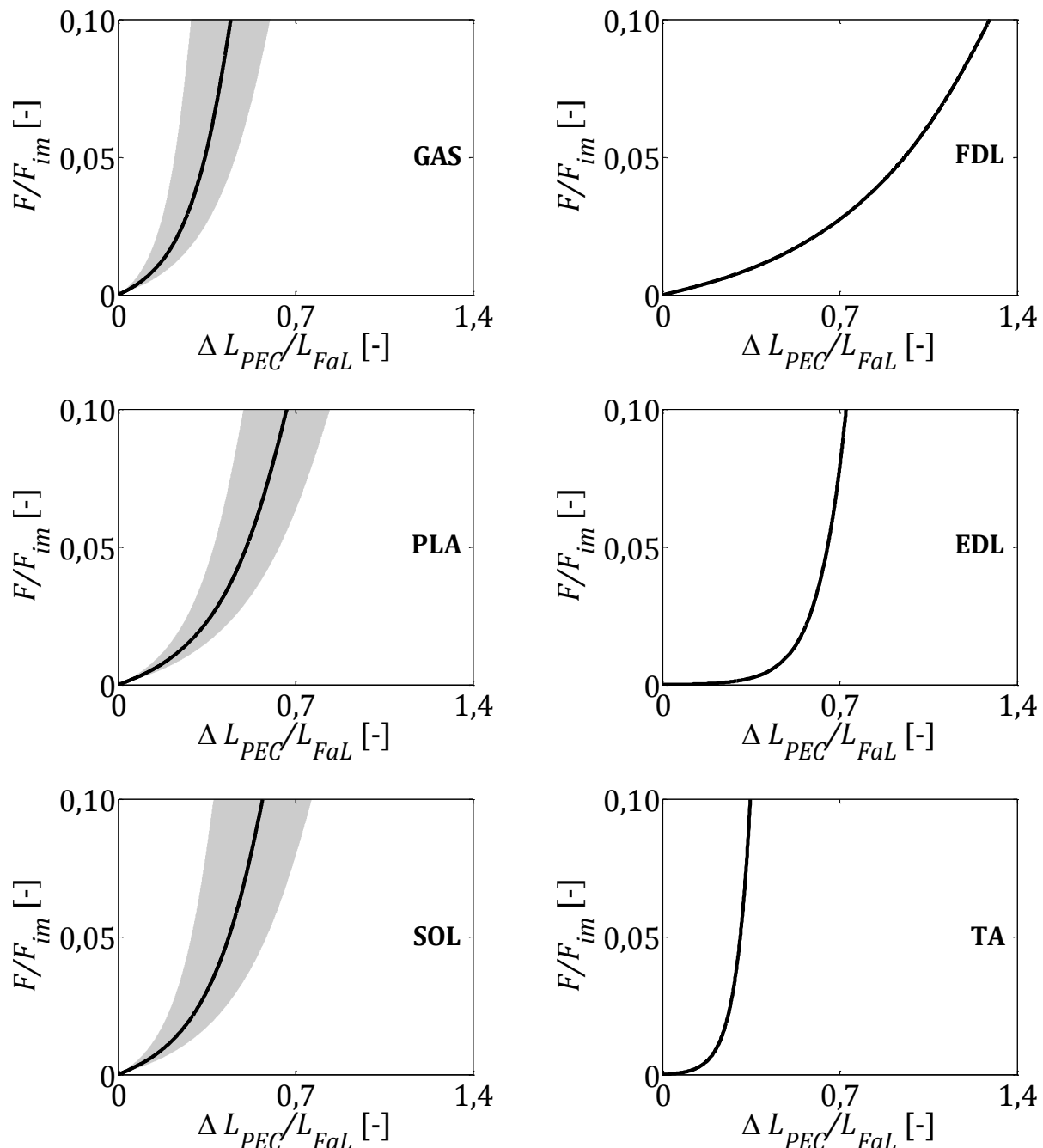


Abbildung 35 Normierte Kraft-Dehnungs Kurven der parallel elastischen Komponente aller Muskelpräparate. Das isometrische Kraftmaximum (F_{im}) der Muskeln ist in Kapitel 3.1.4 angegeben. Die Normierung der PEC-Dehnung (ΔL_{PEC}) erfolgte mit L_{FaL} (Tabelle 1). Vom *M. gastrocnemius* (GAS), *M. plantaris* (PLA) und *M. soleus* (SOL) wurden je sechs Muskeln untersucht. Die grauen Flächen in den Diagrammen dieser Muskeln geben die Standardabweichung wieder. Vom *M. flexor digitorum longus* (FDL), *M. extensor digitorum longus* (EDL) und *M. tibialis anterior* (TA) wurde je eine Messung ausgewertet.

Es wird deutlich, dass sich die Muskeln anhand verschiedener *PEC*-Verläufe unterscheiden. So wurde für den *M. tibialis anterior* bei einer Kraft von 10% F_{im} eine Dehnung der parallel elastischen Komponente, relativ zur initialen *PEC*-Länge (siehe Tabelle 1), von 34,6% ermittelt. Beim *M. flexor digitorum longus* betrug diese 129,2%. Die Dehnungen der anderen in der vorliegenden Arbeit untersuchten Muskeln lagen bei 10% F_{im} zwischen diesen Werten (GAS: 44,3%; PLA: 66,4%; SOL: 56,9%; EDL: 72,4%). Zudem ergab sich für den *M. gastrocnemius*, den *M. plantaris* und den *M. soleus* eine breite Streuung für das Verhalten der *PEC*, was anhand der Standardabweichungen belegt wird. Die *PEC*-Parameter dieser Wadenmuskeln sind in Tabelle 10 aufgelistet.

Tabelle 10 Parameter der parallel elastischen Komponente für den *M. gastrocnemius* (GAS), *M. plantaris* (PLA) sowie *M. soleus* (TA), jeweils $n = 6$.

		GAS		PLA		SOL	
Parameter		MW	SD	MW	SD	MW	SD
PEC	k_1 [N]	0,048	0,057	0,114	0,171	0,034	0,031
	k_2 [mm ⁻¹]	0,50	0,18	0,47	0,17	0,35	0,12

In Tabelle 11 werden die ermittelten *PEC*-Parameter des *M. flexor digitorum longus*, des *M. extensor digitorum longus* sowie des *M. tibialis anterior* aufgeführt.

Tabelle 11 Parameter der parallel elastischen Komponente des *M. flexor digitorum longus* (FDL), des *M. extensor digitorum longus* (EDL) sowie des *M. tibialis anterior* (TA), jeweils $n = 1$.

		FDL	EDL	TA
Parameter		EW	EW	EW
PEC	k_1 [N]	0,281	0,001	0,003
	k_2 [mm ⁻¹]	0,22	0,82	0,49

3.1.4 Kraft-Längen Relation

Das isometrische Kraftmaximum des *M. gastrocnemius* betrug im Schnitt $161,3 \pm 18,2$ N. Es wurde bei einer optimalen Länge des kontraktiven Elements von $17,7 \pm 1,1$ mm erreicht. Der *M. plantaris* erzeugte im Durchschnitt eine maximale Kraft von $86,4 \pm 21,3$ N. Die optimale Länge des kontraktiven Elements lag bei diesem Muskel im Mittel bei $13,2 \pm 1,3$ mm. Die untersuchten *Mm. solei* wiesen eine Maximalkraft von $24,1 \pm 5,8$ N auf. Das kontraktive Element des *M. soleus* besaß seine optimale Länge im

Mittel bei $22,1 \pm 4,5$ mm. Die Präparate des *M. gastrocnemius*, *M. plantaris* und auch des *M. soleus* zeigten im physiologischen Messbereich ($F_{pass} < 20\% F_{im}$) ein ausgeprägtes Plateau der Kraft-Längen Relation sowie einen absteigenden Ast.

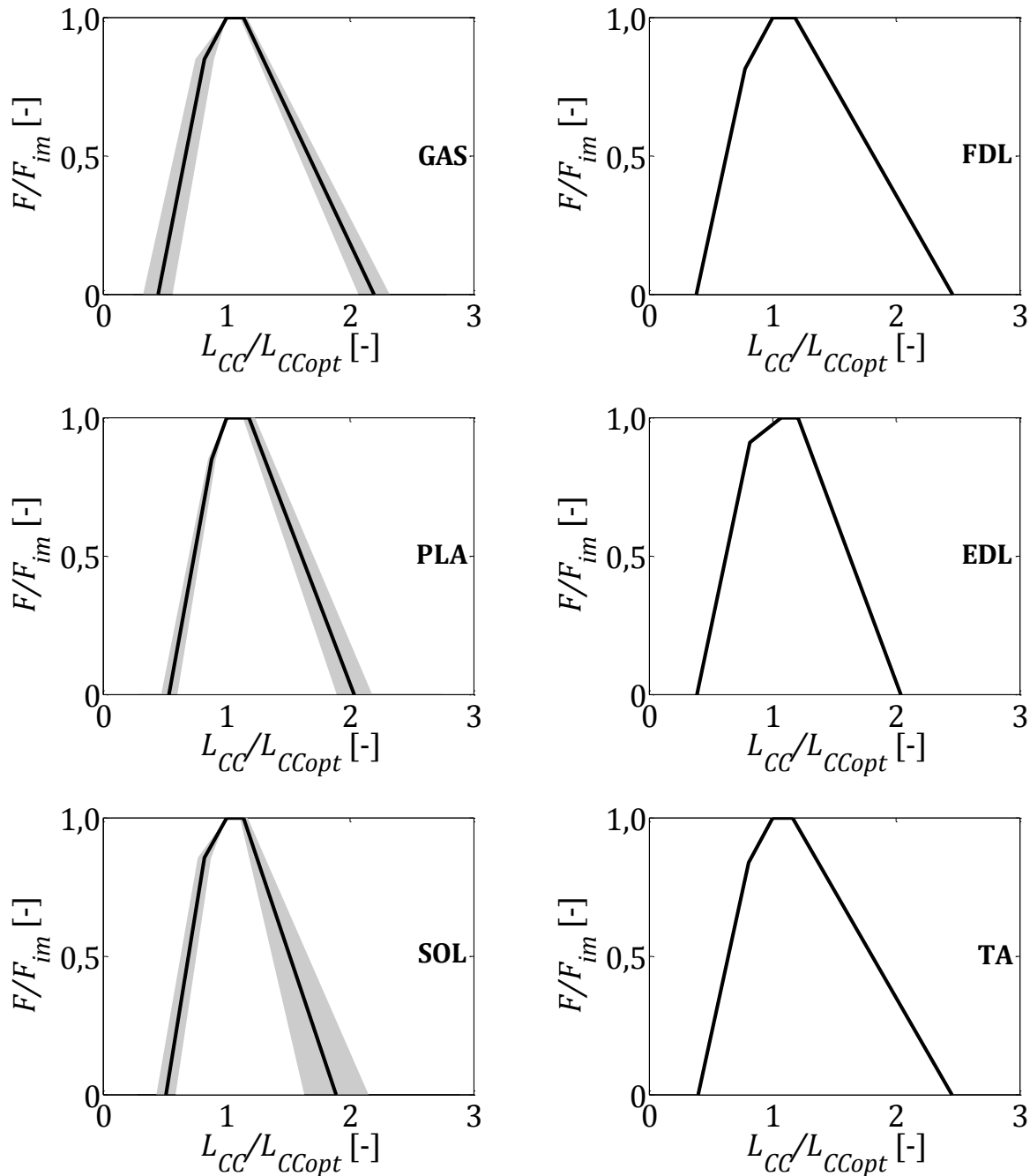


Abbildung 36 Normierte Kraft-Längen Relation der in dieser Arbeit untersuchten Muskeln. F_{im} ist das isometrische Kraftmaximum und F stellt die Kraft des kontraktiven Elements dar. Der Parameter L_{CC} ist die Länge des kontraktiven Elements und L_{CCopt} steht für die optimale Länge des CC. Vom *M. gastrocnemius* (GAS), *M. plantaris* (PLA) und *M. soleus* (SOL) wurden je sechs Muskelpräparate untersucht. Die grauen Flächen symbolisieren die Standardabweichung. Die Angaben zum *M. flexor digitorum longus* (FDL), *M. extensor digitorum longus* (EDL) sowie zum *M. tibialis anterior* (TA) entstammen jeweils einer Messung.

Tabelle 12 Parameter zur aktiven Kraft-Längen Relation des kontraktiven Elements für den *M. gastrocnemius* (GAS), den *M. plantaris* (PLA) sowie den *M. soleus* (SOL), jeweils $n = 6$.

		GAS		PLA		SOL	
Parameter		MW	SD	MW	SD	MW	SD
FL	L_1 [mm]	7,8	2,1	7,1	1,3	11,3	3,2
	L_2 [mm]	14,5	1,3	11,7	1,6	18,2	3,6
	L_3 [mm]	20,1	1,3	15,6	1,1	25,2	4,7
	L_4 [mm]	38,8	1,2	26,9	2,0	41,8	5,3
	F_C [F_{im}]	0,85	0,08	0,85	0,07	0,85	0,05
	L_{CCopt} [mm]	17,7	1,1	13,2	1,3	22,1	4,5
	F_{im} [N]	161,3	18,2	86,4	21,3	24,1	5,8

Eine maximale isometrische Kraft von 58,4 N wurde für den *M. flexor digitorum longus* gemessen. Die optimale Länge des kontraktiven Elements bei diesem Muskelpräparat betrug 10,7 mm. Bei 14,1 mm lag die optimale Länge für den *M. extensor digitorum longus*, der unter isometrischen Bedingungen eine maximale Kraft von 41,7 N produzierte. Der *M. tibialis anterior* erzeugte ein Kraftmaximum von 19,9 N und die optimale Länge der kontraktiven Komponente lag bei 36,7 mm. Um Gewebeverletzungen zu vermeiden, wurden auch beim *M. flexor digitorum longus*, *M. extensor digitorum longus* und *M. tibialis anterior* die Experimente zur Bestimmung der Kraft-Längen Relation nur bis zu einer passiven Kraft von rund 20% des jeweiligen isometrischen Kraftmaximums durchgeführt. Diese Präparate zeigten innerhalb des physiologischen Messbereichs ebenfalls ein deutliches Kraftplateau sowie einen absteigenden Ast.

Tabelle 13 Parameter zur aktiven Kraft-Längen Relation des kontraktiven Elements des *M. flexor digitorum longus* (FDL), des *M. extensor digitorum longus* (EDL) sowie des *M. tibialis anterior* (TA), jeweils $n = 1$.

		FDL	EDL	TA
Parameter		EW	EW	EW
FL	L_1 [mm]	4,1	5,4	14,7
	L_2 [mm]	8,3	11,5	29,5
	L_3 [mm]	12,7	17,0	42,6
	L_4 [mm]	26,4	28,7	90,1
	F_C [F_{im}]	0,81	0,91	0,84
	L_{CCopt} [mm]	10,7	14,1	36,7
	F_{im} [N]	58,4	41,7	19,9

Für alle Muskeln konnte eine sehr gute Übereinstimmung der berechneten Kraft-Längen Relation des kontraktiven Elements mit der theoretischen Sarkomer Kraft-Längen Kurve (Gordon *et al.*, 1966) belegt werden (siehe Abbildung 37).

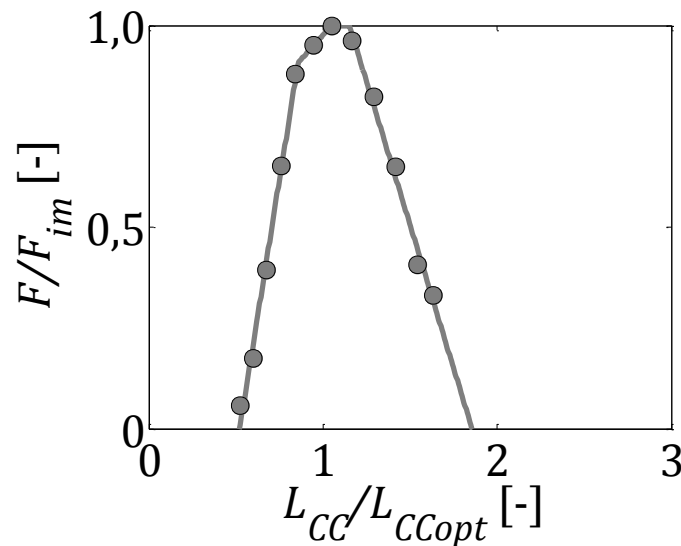


Abbildung 37 Aktive Kraft-Längen Relation des kontraktiven Elements (Punkte) und theoretische Sarkomer Kraft-Längen Kurve (graue Linie) eines *M. soleus*. Das Präparat besaß ein isometrisches Kraftmaximum (F_{im}) von 23,6 N. Die optimale Länge des kontraktiven Elements (L_{CCopt}) betrug 17,9 mm.

3.1.5 Geschichtsabhängigkeit der Muskelkraft

3.1.5.1 Force Enhancement

Die isometrischen Kräfte nach aktiver Dehnung waren bei allen untersuchten Muskeln größer als bei den entsprechenden Referenzkontraktionen, die mit gleicher Länge unter rein isometrischen Bedingungen erfolgten. Die Krafterhöhung wurde zu einem Zeitpunkt ermittelt, an dem sich nach der aktiven Dehnung eine konstante Kraft unter annähernd isometrischen Bedingungen ergab. Abgesehen vom *M. soleus* wurde Force Enhancement 0,5 s nach der Dehnung bestimmt. Für den Schollenmuskel betrug das Zeitintervall zwischen dem Ende der Dehnung und Zeitpunkt der FE-Bestimmung 1,3 s.

Die ermittelten FE-Effekte (Tabelle 14) lagen bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Muskelpräparaten zwischen 7,7% (*M. gastrocnemius*) und 17,1% (*M. plantaris*). Des Weiteren wurde eine Unabhängigkeit des Force Enhancement von der Dehnungsgeschwindigkeit nachgewiesen.

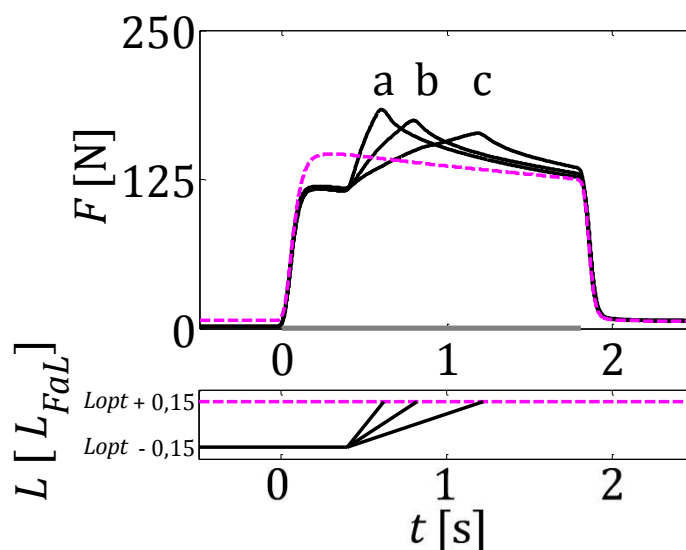


Abbildung 38 Darstellung von Kraft-Zeit Verläufen (oben) und den damit korrespondierenden Längen-Zeit Verläufen (unten) zur Bestimmung von *FE*-Effekten für einen *M. gastrocnemius*. Es sind isometrisch-isokinetisch-isometrische Kontraktionen (schwarz) mit unterschiedlichen Dehnungsgeschwindigkeiten (a – 1,4 L_{FaL}/s ; b – 0,7 L_{FaL}/s ; c – 0,35 L_{FaL}/s) sowie eine rein isometrische Referenzkontraktion (magenta) abgebildet. Die Dehnung betrug 30% von L_{FaL} . Die Muskellänge bei der isometrischen Referenzmessung entsprach der Ziellänge nach aktiver Dehnung. Diese lag bei den hier gezeigten Experimenten bei 123,2 mm Muskellänge, ausgehend von der Initiallänge des Muskels von 109,2 mm. Die Stimulation mit einer Dauer von 1,8 s wird anhand des grauen Balkens symbolisiert. Es wurden geschwindigkeitsunabhängige *FE*-Effekte nachgewiesen.

Der Einfluss der Dehnungsgeschwindigkeit auf die Abhängigkeit der Muskelkraft von der Kontraktionsgeschichte wurde mit drei Geschwindigkeiten bestimmt. Beim *M. gastrocnemius* wurden für alle untersuchten Geschwindigkeiten *FE*-Effekte von 7,7% berechnet. Für den *M. plantaris* sowie den *M. soleus* betrug die maximale Differenz zwischen den Ergebnissen zu den drei Geschwindigkeiten jeweils 0,1%.

Tabelle 14 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Krafterhöhung nach Dehnungskontraktionen verglichen mit rein isometrischen Referenzkontraktionen bei gleicher Muskellänge. Die Resultate stammen von Experimenten mit dem *M. gastrocnemius* (GAS), *M. plantaris* (PLA) sowie *M. soleus* (SOL). Die Ergebnisse wurden je Muskel von drei Tieren ermittelt. Die Dehnungsgeschwindigkeiten betrugen 0,35 (FE1), 0,7 (FE2) und 1,4 (FE3) L_{FaL}/s .

Parameter	GAS		PLA		SOL	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Diff _{FE1} [%]	7,7	1,6	17,1	9,6	11,3	1,5
Diff _{FE2} [%]	7,7	1,4	17,0	9,8	11,3	1,7
Diff _{FE3} [%]	7,7	1,6	17,0	8,7	11,2	1,3

3.1.5.2 Force Depression

Alle untersuchten Muskelpräparate produzierten infolge einer Verkürzungscontraktion weniger Kraft als bei rein isometrischen Contraktionen mit der gleichen Muskellänge. Es wurden *FD*-Effekte zwischen 5,8% (*M. soleus*) und 17,8% (*M. plantaris*) festgestellt.

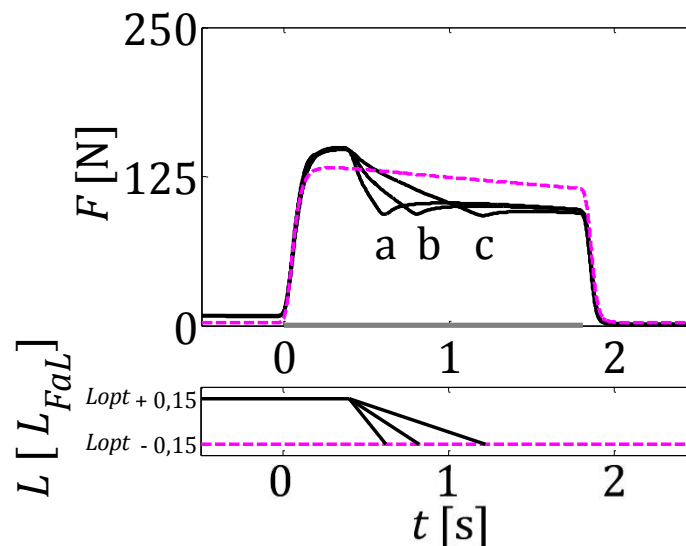


Abbildung 39 Darstellung von Kraft-Zeit Verläufen (oben) und den damit korrespondierenden Längen-Zeit Verläufen (unten) zur Bestimmung von *FD*-Effekten eines *M. gastrocnemius*. Es sind isometrisch-isokinetisch-isometrische Contraktionen (schwarz) mit differenten Dehnungsgeschwindigkeiten (a – 1,4 L_{FaL}/s ; b – 0,7 L_{FaL}/s ; c – 0,35 L_{FaL}/s) sowie eine rein isometrische Referenzcontraktion (magenta) abgebildet. Die Dehnung betrug 30% von L_{FaL} . Die Muskellänge bei der isometrischen Referenzmessung entsprach der Ziellänge nach der aktiven Verkürzung. Diese lag bei den hier gezeigten Experimenten bei 119,2 mm, ausgehend von der Initiallänge des Muskels von 109,2 mm. Die Stimulation mit einer Dauer von 1,8 s wird anhand des grauen Balkens symbolisiert. Es wurden geschwindigkeitsabhängige *FD*-Effekte aufgezeigt.

In der Tabelle 15 sind die ermittelten Kraftreduzierungen infolge der aktiven Verkürzung für den *M. gastrocnemius*, den *M. plantaris* sowie den *M. soleus* aufgeführt. Im Gegensatz zum Force Enhancement nahm bei allen untersuchten Versuchstieren das Force Depression mit zunehmender Verkürzungsgeschwindigkeit ab. Die Abhängigkeit des Phänomens Force Depression von der Geschwindigkeit der aktiven Verkürzung wurde mit jeweils drei unterschiedlichen Geschwindigkeiten untersucht. Die Verkürzungsgeschwindigkeiten, mit welchen die isokinetischen Phasen der Contraktion vollzogen wurden, waren identisch mit denen zur Bestimmung des Einflusses der Dehnungsgeschwindigkeit auf das Phänomen Force Enhancement.

Tabelle 15 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Kraftreduzierung nach Verkürzungs-
kontraktionen verglichen mit rein isometrischen Referenzkontraktionen bei gleicher Muskellänge.
Diese Resultate stammen von Experimenten mit dem *M. gastrocnemius* (GAS), *M. plantaris* (PLA) und
M. soleus (SOL). Die Ergebnisse wurden je Muskel von drei Tieren erhoben. Die
Verkürzungsgeschwindigkeiten betrugen 0,35 (FD1), 0,7 (FD2) sowie 1,4 (FD3) L_{FaL}/s .

Parameter	GAS		PLA		SOL	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Diff _{FD1} [%]	17,3	0,9	17,8	4,8	9,7	1,2
Diff _{FD2} [%]	16,6	0,7	15,4	4,0	8,0	0,9
Diff _{FD3} [%]	16,0	0,7	14,6	3,9	5,8	1,5

3.1.6 Muskelaktivierung

Das Aktivierungsverhalten der untersuchten Muskelpräparate wurde anhand einer isometrischen Kontraktion bei optimaler Muskellänge und unter Verwendung eines einfachen Hill-Typ Muskelmodells (Siebert *et al.*, 2008) bestimmt.

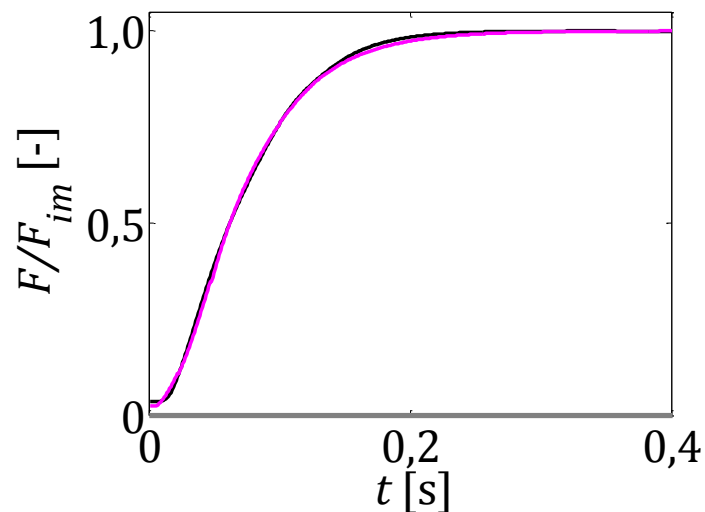


Abbildung 40 Bestimmung der Aktivierungskonstante τ . Es sind die kraftnormierten Kraft-Zeit Verläufe einer
simulierten (magenta) und einer experimentellen (schwarz) Kontraktion unter isometrischen
Bedingungen bei L_{opt} eines *M. gastrocnemius* abgebildet. Die Simulation erfolgte mit dem
Muskelmodell [CC]. Der Parameter τ wurde angepasst, bis die Simulation der experimentellen
Kontraktion im Zeitabschnitt zwischen Stimulationsbeginn und Erreichen der maximalen Kraft
nahezu entsprach. Die Simulation wurde mit den Parametern des entsprechenden Muskels
vollzogen. Der graue Balken symbolisiert die Muskelstimulation des experimentellen Kraft-Zeit
Verlaufs. Die Konstante τ betrug bei dieser Simulation 0,04 s. F_{im} belief sich auf 161,5 N.

In der Abbildung 40 sind exemplarisch ein simulierter (magentafarben) sowie ein im *in situ* Experiment (schwarz) ermittelter Kraft-Zeit Verlauf für eine isometrische Kontraktion bei der optimalen Länge eines *M. gastrocnemius* dargestellt. Die Anpassung des Parameters *tau* erfolgte nach dem Prinzip der Minimierung der Summe aller Fehlerquadrate (*Q*) zwischen den Kraft-Zeit Verläufen aus Simulation und Experiment. Die Abbildung 41 zeigt für den in Abbildung 40 exemplarisch dargestellten *M. gastrocnemius* die approximierten Fehlerquadratsummen für unterschiedliche Werte der Konstante *tau* zwischen 0,01 und 0,07 s. Für dieses Muskelpräparat wurde die beste Übereinstimmung zwischen Experiment und Simulation mit dem Parameter *tau* von 0,04 s ermittelt. Die Fehlerquadratsumme belief sich in diesem Fall auf 0,0046.

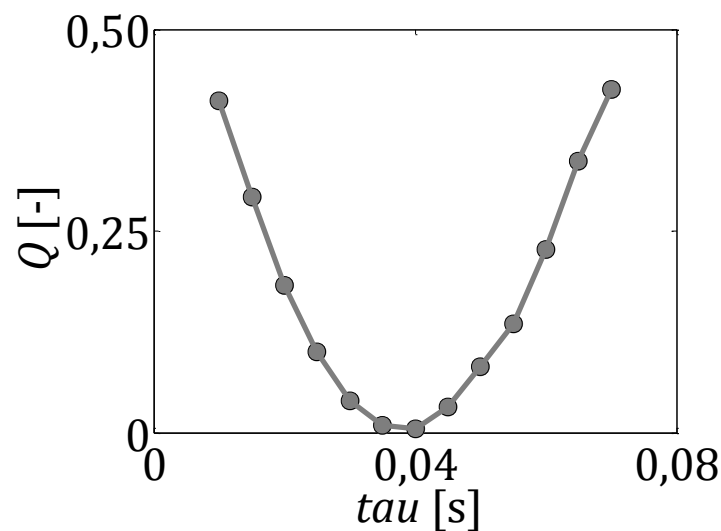


Abbildung 41 Berechnete Fehlerquadratsummen (*Q*) zwischen simulierten und experimentell bestimmten Kraft-Zeit Verlauf eines *M. gastrocnemius* zur Bestimmung des Aktivierungsverhaltens. Es wurden Simulationen mit differenten *tau*-Werten zwischen 0,01 und 0,07 s durchgeführt. Die geringste Summe aller Fehlerquadrate wurde in diesem Beispiel für ein *tau* von 0,04 s ermittelt.

In der Tabelle 16 sind zum einen die mittleren *tau*-Werte für alle untersuchten *Mm. gastrocnemii* (GAS), *Mm. solei* (SOL) sowie *Mm. plantares* (PLA), und zum anderen die *tau*-Werte für je einen *M. flexor digitorum longus* (FDL), einen *M. extensor digitorum longus* (EDL) sowie einen *M. tibialis anterior* (TA) aufgelistet.

Tabelle 16 Übersicht der ermittelten *tau*-Werte aller in dieser Arbeit untersuchten Muskeln.

	GAS	PLA	SOL	FDL	EDL	TA
<i>n</i>	6	6	6	1	1	1
<i>tau</i> [s]	0,06 ± 0,03	0,06 ± 0,03	0,04 ± 0,01	0,07	0,07	0,01

3.1.7 Elektromechanisches Delay

Das *in silico* bestimmte elektromechanische Delay ($EMD_{in\ silico}$) war bei allen Muskeln kleiner als das elektromechanische Delay aus dem *in situ* Experiment ($EMD_{in\ situ}$).

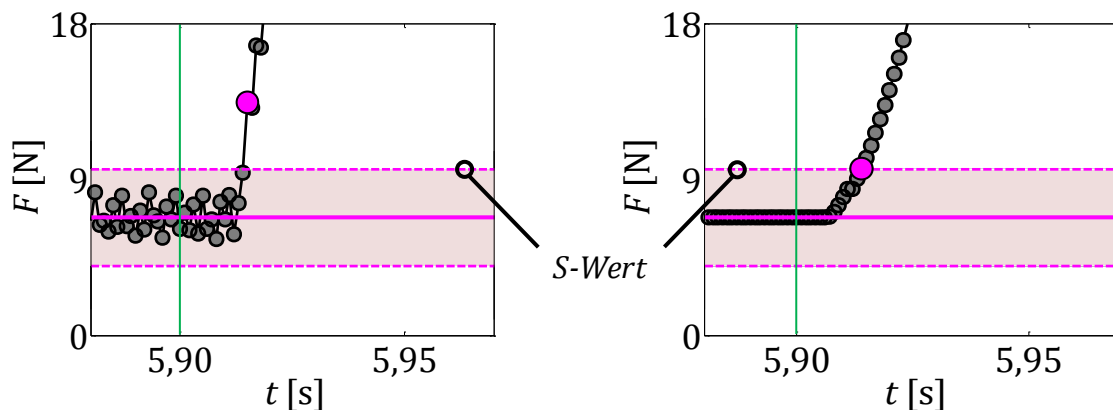


Abbildung 42 Bestimmung des $EMDs$. Links ist ein im *in situ* Experiment gemessener Kraft-Zeit Verlauf (Rohdaten) einer isometrischen Kontraktion bei L_{opt} eines *M. gastrocnemius* dargestellt. Rechts wird ein simulierter Kraft-Zeit Verlauf gezeigt, der mit dem Muskelmodell [CC] (Siebert *et al.*, 2008) und den entsprechenden Parametern des *M. gastrocnemius* ermittelt wurde. Das EMD entspricht dem Zeitintervall zwischen Stimulationsbeginn (grüne vertikale Linie bei 5,9 s) und dem Zeitpunkt des erstmaligen Überschreitens (magentafarbener Punkt) einer definierten Kraftschwelle (S-Wert, welcher in diesem Beispiel bei 9,6 N lag und somit rund 1,6% vom F_{im} des Muskels ausmachte). Das $EMD_{in\ situ}$ betrug bei dem hier abgebildeten Muskelpräparat 15 ms. Das $EMD_{in\ silico}$ belief sich auf 14 ms. Der vollständige Kraft-Zeit Verlauf der *in situ* Kontraktion ist in Abbildung 30 dargestellt.

Die Tabelle 17 zeigt die Werte des elektromechanischen Delays aus *in situ* Experiment und Simulation. Das EMD aus der Simulation nahm, bezogen auf das jeweilige EMD aus dem *in situ* Experiment, Werte zwischen 55,1% (SOL) und 84,6% (TA) an. Das $EMD_{in\ situ}$ lag bei den verschiedenen Präparaten zwischen 13,0 (TA) und 26,3 ms (SOL). Für das $EMD_{in\ silico}$ wurden Zeitintervalle von 9,5 (GAS) bis 14,5 ms (SOL) errechnet.

Im Folgenden wurde statistisch geprüft, ob sich die Differenzen zwischen den Werten des $EMD_{in\ situ}$ und des $EMD_{in\ silico}$ von Null unterscheiden. Der ermittelte p-Wert von 0,0003 zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den berechneten Differenzen und Null. Dies bedeutet, dass sich die im *in situ* Experiment bestimmten EMD -Werte von den EMD -Werten aus der Simulation statistisch unterscheiden. Zur Kontrolle wurden die geschätzten Residuen der Regressionsanalyse auf Normalverteilung geprüft, da dies für die Auswertung mit dem nach Muskeln stratifizierten „Linear Mixed-Effects Model“

vorausgesetzt wird. Hier ergab sich ein p-Wert von 0,10, so dass die Nullhypothese zum Vorliegen einer Normalverteilung nicht abgelehnt werden muss und nichts gegen die Analyse mit dem angewendeten statistischen Modell spricht.

Tabelle 17 Übersicht über die Schwellenwerte (S-Wert) und die *in situ* sowie *in silico* bestimmten EMD-Werte für alle in dieser Arbeit analysierten Muskeln (Mittelwert \pm Standardabweichung für GAS, PLA & SOL).

	GAS	PLA	SOL	FDL	EDL	TA
<i>n</i>	6	6	6	1	1	1
S-Wert [N]	9,5 \pm 4,5	3,3 \pm 1,5	1,5 \pm 0,6	1,8	1,6	0,4
<i>EMD_{in situ}</i> [ms]	15,0 \pm 1,9	16,5 \pm 3,5	26,3 \pm 2,7	17,0	22,0	13,0
<i>EMD_{in silico}</i> [ms]	9,5 \pm 4,2	10,7 \pm 4,9	14,5 \pm 3,7	12,0	13,0	11,0

3.1.8 Muskuläre Ermüdung

Für den *M. gastrocnemius* wurde eine durchschnittliche Reduzierung der Kraft (F_{redu}) von 7,7 \pm 0,4%/s ermittelt. Nach dem Erreichen der maximalen Kraft (F_{max}) von im Mittel 138,0 \pm 6,3 N, betrug die verbliebene Muskelkraft (F_{end}) 6 s nach dem Stimulationsbeginn im Schnitt 78,8 \pm 6,0 N. Dies entspricht einer Differenz der Kraft (F_{Diff}) von 43,0 \pm 2,6% zwischen den Zeitpunkten der maximalen Kraft und dem Ende der Stimulation. Der Ermüdungsverlauf der drei untersuchten *Mm. gastrocnemii* kann mit Hilfe der folgenden linearen Funktion:

$$F(t) = -10,9 \cdot t + 139,5 \quad (3.1)$$

beschrieben werden.

Nach dem Erreichen der maximalen Kraft von im Mittel 17,5 \pm 2,8 N reduzierte sich die Kraft der *Mm. solei* bei den durchgeführten langandauernden Experimenten um durchschnittlich 0,9 \pm 0,1%/s. Die Kraft 6 s nach dem Beginn der Stimulation betrug im Schnitt 16,7 \pm 2,6 N. Dies ergab eine Kraftreduzierung zwischen dem Zeitpunkt der maximalen Kraftgenerierung und dem Ende der Stimulation von 4,1 \pm 0,7%. Diese Ergebnisse belegen die Ermüdungsresistenz des Schollenmuskels. Für die Beschreibung des Kraftabfalls des *M. soleus* kann eine lineare Funktion verwendet werden:

$$F(t) = -0,2 \cdot t + 17,5. \quad (3.2)$$

Dass die lineare Funktion (3.2) die experimentell ermittelten Kontraktionsverläufe der drei untersuchten *Mm. solei* zwischen dem Zeitpunkt der maximalen Kraft und dem Ende der Stimulation sehr gut charakterisiert, wird in der Abbildung 43 deutlich.

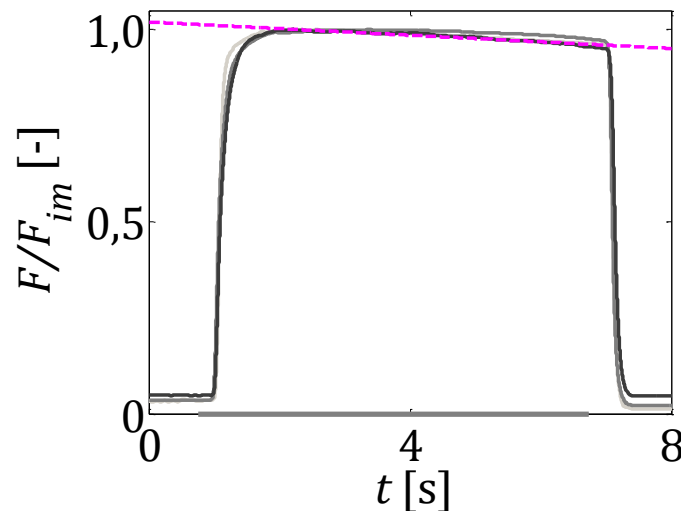


Abbildung 43 Kraftnormierte Kraft-Zeit Verläufe des *M. soleus* (Graustufen, $n = 3$). Der graue Balken symbolisiert die 6 s andauernde Stimulation. Die Ermüdungseffekte dieser Muskelpräparate können anhand einer linearen Funktion (magentafarbene Linie) charakterisiert werden. Der Muskel produzierte im Schnitt eine maximale Kraft von $17,5 \pm 2,8$ N. Zwischen dem Erreichen der maximalen Kraft und dem Ende der Stimulation betrug die Reduzierung der Kraft im Mittel $0,9 \pm 0,1\%/s$.

Mit dem *M. plantaris* von drei Versuchstieren wurden Kontraktionen unter isometrischen Bedingungen über eine Stimulationsdauer von 1,8 s durchgeführt. Nach dem Erreichen der maximalen Kraft, welche im Schnitt $73,3 \pm 10,4$ N betrug, nahm die von den untersuchten *Mm. plantares* produzierte Kraft im Mittel um $16,6 \pm 4,8\%/s$ ab. Die von den Muskelpräparaten erzeugte Kraft am Ende der Stimulation zählte durchschnittlich $55,9 \pm 12,6$ N. Der Verlauf der Ermüdung zwischen dem Zeitpunkt der maximalen Kraft und dem Ende der supramaximalen Stimulation kann mit der folgenden linearen Funktion wiedergegeben werden:

$$F(t) = -12,5 \cdot t + 74,2. \quad (3.3)$$

Die Tabelle 18 bietet eine Übersicht über die approximierten Koeffizienten, mit welchen die Ermüdungseffekte der untersuchten *Mm. gastrocnemii*, *Mm. solei* sowie *Mm. plantares* anhand linearer Modellfunktionen beschrieben werden können. Auch ist das mittlere Bestimmtheitsmaß zwischen den errechneten Modellfunktionen und den experimentell bestimmten Ermüdungsverläufen in der Übersicht angegeben.

Tabelle 18 Übersicht über die berechneten Koeffizienten der linearen Funktion zur Beschreibung der muskulären Ermüdung des *M. gastrocnemius*, des *M. soleus* sowie des *M. plantaris* (jeweils $n = 3$). Auch ist das Bestimmtheitsmaß R^2 (Mittelwert \pm Standardabweichung) angegeben, welches die Übereinstimmung der ermittelten Funktionen mit den im *in situ* Experiment gemessenen Ermüdungsverläufen belegt.

Koeffizient	GAS _{6s}	SOL _{6s}	PLA _{1,8s}
	MW	MW	MW
p_1	-10,9	-0,2	-12,5
p_2	139,5	17,5	74,2
R^2	1,00 \pm 0,00	0,96 \pm 0,03	1,00 \pm 0,00

Zusätzlich wurde mit einem *M. plantaris* eine isometrische Kontraktion mit einer Stimulationsdauer von 20 s durchgeführt (siehe Abbildung 44). Diese Kontraktion zeigte einen nichtlinearen Verlauf. Die maximale Kraft des Muskels bei dieser Kontraktion betrug 57,0 N. Nach 20 s Stimulation lag der Kraftwert bei 5,2 N. Die Kraft reduzierte sich demnach zwischen Erreichen des Kraftmaximums und Stimulationsende um 90,9%.

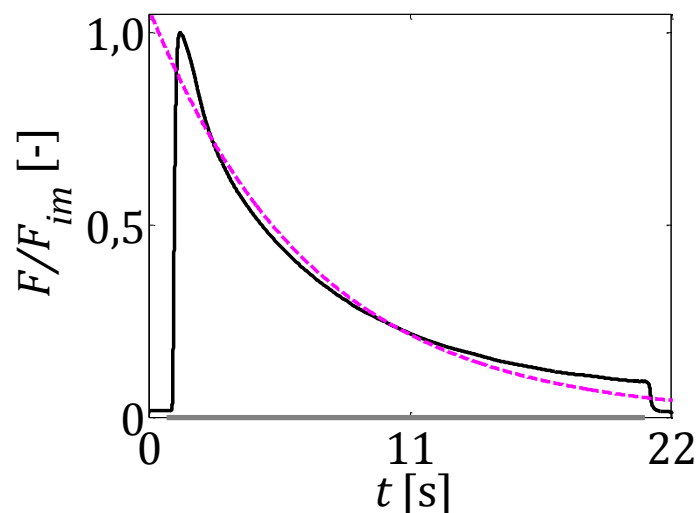


Abbildung 44 Kraftnormierter Kraft-Zeit Verlauf einer isometrischen Kontraktion (schwarz) eines *M. plantaris*. Die 20 s andauernde Stimulation wird anhand des grauen Balkens symbolisiert. Die maximale Muskelkraft bei diesem Experiment betrug 57,0 N. Am Stimulationsende zählte die Muskelkraft 5,2 N. Mittels Exponentialfunktion (magenta) kann der Kraftverlauf zwischen dem Erreichen der maximalen Kraft und dem Ende der Stimulation wiedergegeben werden.

Der Verlauf der isometrischen Ermüdungskontraktion mit einer Stimulationsdauer von 20 s kann anhand der folgenden Exponentialfunktion beschrieben werden:

$$F(t) = 52,12 \cdot e^{-0,15 \cdot t} \quad (3.4)$$

Das ermittelte Bestimmtheitsmaß von 0,98 bestätigt die Übereinstimmung der Exponentialfunktion (3.4) mit dem im *in situ* Experiment gemessenen Kraft-Zeit Verlauf. Die Koeffizienten dieser Funktion sind in der Tabelle 19 dargestellt. Zudem wurde für diesen Muskel eine Ermüdungsrelaxationskonstante (κ) von 6,67 Sekunden festgestellt. Nach dieser charakteristischen Zeit hatte sich die Kraft des *M. plantaris* bis auf 36,8 % (= 1/e) des Endwertes angenähert.

Tabelle 19 Übersicht über die Koeffizienten der Exponentialfunktion, die den Verlauf der Ermüdung zwischen dem Zeitpunkt der maximalen Kraft und dem Ende der supramaximalen Stimulation eines *M. plantaris* beschreibt ($n = 1$). Das Bestimmtheitsmaß (R^2) dokumentiert die Übereinstimmung der Modellfunktion mit dem experimentell bestimmten Kraftverlauf für den oben genannten Zeitabschnitt.

Koeffizient	a_{expo}	b_{expo}	R^2
PLA_{20s}	52,12	-0,15	0,98

In der Tabelle 20 sind die ermittelten Parameter aufgelistet, mit welchen die in der vorliegenden Arbeit analysierten Ermüdungskontraktionen des *M. gastrocnemius*, *M. plantaris* sowie des *M. soleus* charakterisiert werden können.

Tabelle 20 Übersicht über die Parameter, welche die Ermüdung des *M. gastrocnemius* (GAS), des *M. soleus* (SOL) sowie die des *M. plantaris* (PLA) beschreiben. Der Wert F_{max} gibt die maximale Kraft des jeweiligen Muskels bei den Ermüdungskontraktionen wieder. F_{end} stellt die Kraft am Ende der Stimulation dar. Der Parameter F_{Diff} drückt die Differenz zwischen F_{max} und F_{end} in Prozent aus. Die Größe F_{redu} beschreibt die Kraftreduktion pro Sekunde. Diese Parameter wurden für den *M. gastrocnemius* ($n = 3$) und den *M. soleus* ($n = 3$) anhand von 6 s andauernder Kontraktionen erhoben. Beim *M. plantaris* dauerten die Messungen 1,8 s ($n = 3$). Zusätzlich wurde für den *M. plantaris* eine Kontraktion mit 20 s Stimulation analysiert ($n = 1$).

Parameter	GAS _{6s}		SOL _{6s}		PLA _{1,8s}		PLA _{20s}
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	EW
F_{max} [N]	138,0	6,3	17,5	2,8	73,3	10,4	57,0
F_{end} [N]	78,8	6,0	16,7	2,6	55,9	12,6	5,2
F_{Diff} [%]	43,0	2,6	4,1	0,7	24,6	6,6	90,9
F_{redu} [%/s]	7,7	0,4	0,9	0,1	16,6	4,8	-

3.2 Oberflächenverformung während der Muskelkontraktion

In diesem Abschnitt werden die Resultate zur Erfassung der dreidimensionalen Oberflächenverformung des *M. soleus* während des Kontrahierens vorgestellt. Es

wurden isometrische, isotonische und isokinetische Kontraktionen bei supramaximaler Stimulation durchgeführt. Die Auswertung der aufgezeichneten Muskelkraft zusammen mit der damit korrespondierenden Oberflächenverformung des Muskels erfolgte für jeweils einen Versuch pro Kontraktionsart. Im Folgenden werden die Resultate zur Kontraktion unter isometrischen Bedingungen aufgezeigt. Die Ergebnisse zur isotonischen und isokinetischen Kontraktion sind in Böhl *et al.* (2013) beschrieben.

Die Abbildung 45 stellt sowohl den Kraft-Zeit Verlauf (F_{isom}), als auch den Verlauf der Muskellänge (u) während des isometrischen Experimentes dar. Die Rekonstruktion der Muskeleoberfläche, siehe Abbildung 46, erfolgte zu diskreten Zeitpunkten während der Kontraktion. Diese sind in der Abbildung 45 mit den Schriftzeichen A-F gekennzeichnet.

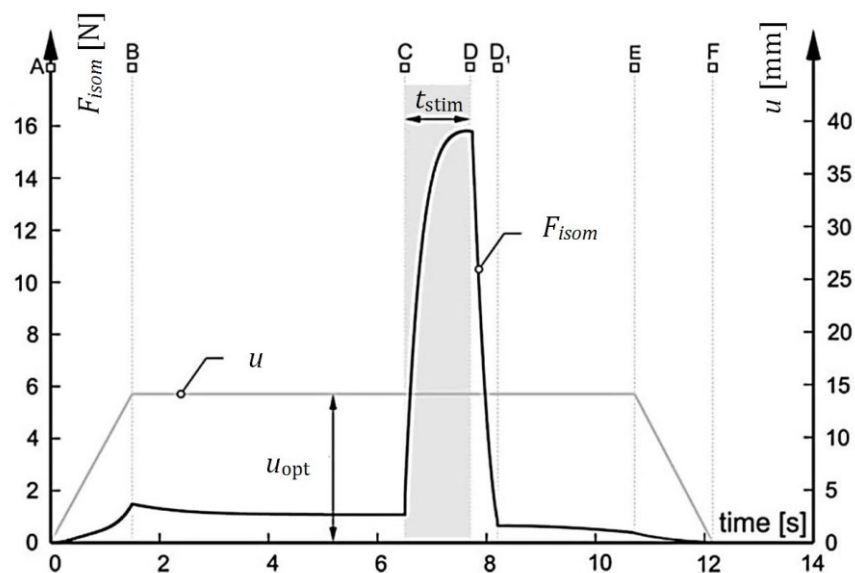


Abbildung 45 Darstellung des Kraft-Zeit Verlaufs (F_{isom}) sowie des Verlaufs der Muskellänge (u) während einer isometrischen Kontraktion bei optimaler Länge eines *M. soleus*. Das Zeitintervall für die Stimulation (t_{stim}) ist anhand des grau gefärbten Bereichs veranschaulicht. Zu diskreten Zeitpunkten (A-F) wurde die Oberfläche des Muskels dreidimensional rekonstruiert (aus Böhl *et al.*, 2013).

Zu Beginn des Experimentes [Zeitpunkt A] wurde der Muskel von seiner initialen Länge, diese betrug bei dem Präparat 103,4 mm, auf die entsprechende Versuchslänge [Zeitpunkt B] gezogen. Die Kontraktion erfolgte bei der optimalen Länge des Muskelpräparates, welche bei 117,4 mm lag. Um visköse Einflüsse auf die Kontraktion zu minimieren, wurde der Muskelkomplex 5 s lang auf dieser Länge gehalten. Danach begann die supramaximale Stimulation [Zeitpunkt C], welche 1,2 s andauerte [Zeitpunkt D]. Während der Stimulation produzierte der Muskel eine Kraft von maximal 15,8 N. Anschließend erfolgte die Relaxation. Nach einem Zeitintervall von 0,5 s

[Zeitpunkt D₁] wurde eine Kraft von 0,7 N registriert. Bemerkenswert daran ist, dass zum Zeitpunkt vor der Stimulation [Zeitpunkt C] eine passive Kraft von 1,1 N gemessen wurde. Nach weiteren 2,5 s [Zeitpunkt E] wurde der *M. soleus* zurück in seine initiale Länge bewegt, welche zum Zeitpunkt [Zeitpunkt F] erreicht war.

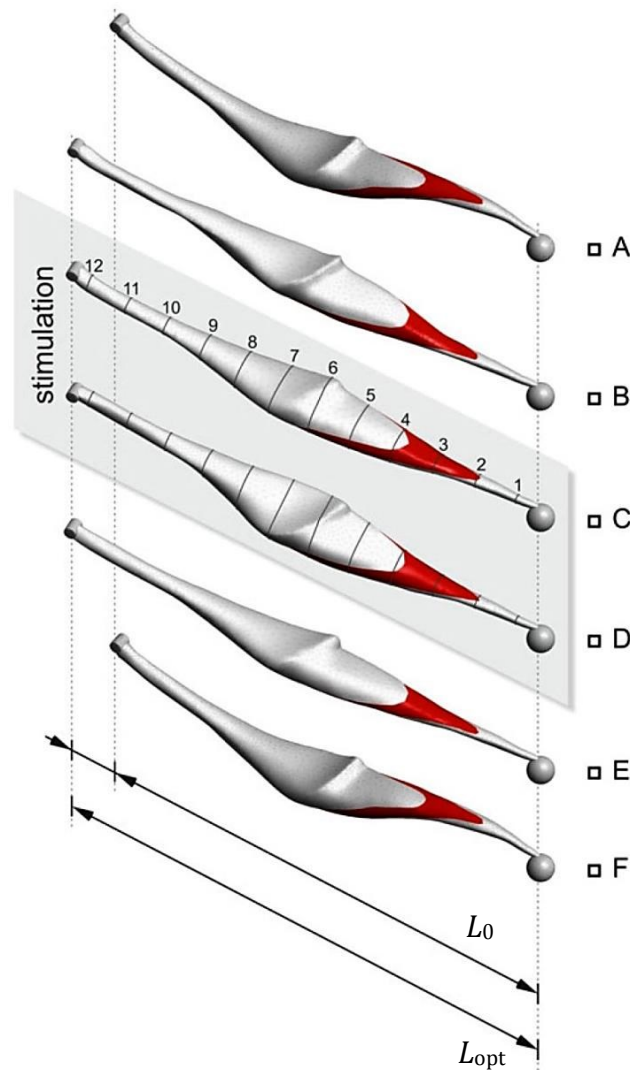


Abbildung 46 Chronologisch geordnete Darstellung der rekonstruierten Geometrien des *M. soleus* während einer isometrischen Kontraktion. Die abgebildeten Oberflächen berücksichtigen eine räumliche Differenzierung zwischen Muskel-, Aponeurosen- und Sehngewebe. Die definierten Zeitpunkte (A-F) sind in der Abbildung 45 angegeben. Zusätzlich wurden die Geometrien zu den beiden Zeitpunkten C und D, also während der Stimulation, mit diskreten Positionen (1-12) versehen, an welchen eine Vermessung der Querschnittsfläche des Muskel-Sehnen-Komplexes durchgeführt wurde. Diese Abbildung stammt aus der Publikation von Böhl *et al.*, 2013.

Für die beiden Zeitpunkte [C] und [D], also während der Stimulation, wurden an zwölf definierten Positionen der rekonstruierten Muskelgeometrien die Querschnittsflächen bestimmt. Daraus konnte die prozentuale Änderung dieser Flächen zwischen den beiden

Zeitpunkten berechnet werden (siehe Tabelle 21). Dies gab Aufschluss über die Veränderungen der Muskeloberfläche während der isometrischen Kontraktion.

Tabelle 21 *Prozentuale Änderung von zwölf verschiedenen Querschnittsflächen des Muskel-Sehnen-Komplexes während der Stimulation (von Zeitpunkt D zu Zeitpunkt C, siehe Abbildung 45) unter isometrischen Bedingungen. Die definierten Positionen, an welchen die Querschnittsflächen bestimmt wurden, sind in Abbildung 46 gekennzeichnet. Die Tabelle wurde von Böl et al., 2013 veröffentlicht.*

<i>i</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
$\Delta A_i[\%]$	-2,3	-0,5	1,3	28,0	41,2	15,1	31,1	10,3	4,0	-1,2	-3,1	-4,3

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass die gesamte Muskellänge im Zeitraum der Stimulation konstant war. Demnach können die Veränderungen der Muskeloberfläche vollständig auf die Kontraktion zurückgeführt werden. Es zeigen sich klare Veränderungen im Querschnitt an den analysierten Positionen während des Kontrahierens. Der Muskelbauch vergrößerte seine Querschnittsfläche um bis zu 41,2%. Für die beiden Endsehnen des Muskels konnte nachgewiesen werden, dass diese sich infolge des Zusammenziehens des Muskelbauches dehnen, da sich die Querschnittsflächen an diesen Positionen reduzierten.

Ein Muskel besteht im Wesentlichen aus drei verschiedenen Gewebearten. Dem Muskelgewebe, den Aponeurosen sowie den Sehnen. Diese Strukturen besitzen verschiedene Steifigkeiten (Scott & Loeb, 1995; Calvo *et al.*, 2010). Demnach ergeben sich bei Änderungen der Muskellänge unterschiedliche Dehnungen auf der Oberfläche des Muskels, was die räumliche Differenzierung zwischen den verschiedenen Gewebearten ermöglicht. Dies konnte mit Hilfe der verwendeten Methode sowohl für aktive, als auch für passive Zustandsänderungen erreicht werden. Hierbei wurden die Dehnungen auf der Muskeloberfläche berechnet und wie in Abbildung 47 dargestellt. In dieser Illustration wird der Muskel-Sehnen-Komplex von dorsal während einer Dehnung infolge einer passiv applizierten Kraft in longitudinaler Richtung veranschaulicht. Die Stellen mit geringer Dehnung sind blau abgebildet. Die Areale, in denen mehr Dehnung stattfand, sind rot gekennzeichnet. Es wurde deutlich, dass die distale Sehne die steifste Komponente des *M. soleus* ist. In diesem Bereich fand die geringste Dehnung statt. Die meiste Oberflächenverformung erfolgte im Bereich des Muskelgewebes. Dies wird anhand der rot gefärbten Flächen sichtbar. Bei dem in Abbildung 47 exemplarisch dargestellten Versuch entstanden maximale Oberflächendehnungen von bis zu 3,0%.

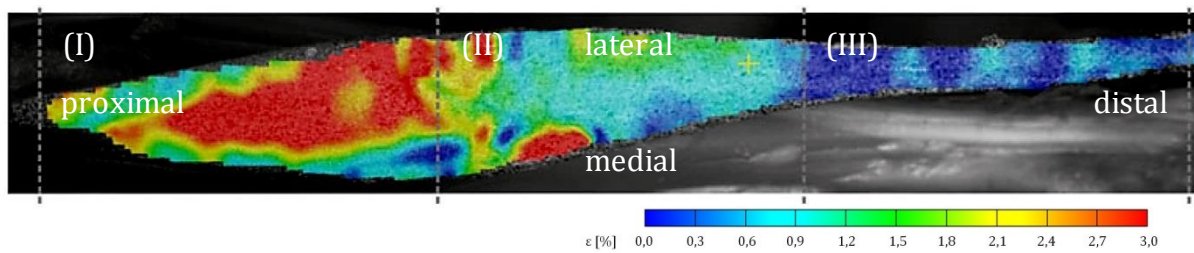


Abbildung 47 Darstellung der Oberflächenverformung eines *M. soleus* während einer Dehnung, welche infolge einer passiv applizierten Kraft verursacht wurde. Die Ansicht ist von dorsal. Aufgrund differenter Steifigkeiten der Gewebearten des Muskels traten unterschiedlich starke Oberflächendehnungen auf (rote Flächen zeigen Areale mit viel Dehnung, blaue Flächen drücken wenig Dehnung aus, siehe Skala). Somit konnte eine Differenzierung des Muskel-Sehnen-Komplexes in (I) Muskelgewebe, (II) Aponeurose und (III) Sehne erfolgen (modifizierte Abbildung nach Böl *et al.*, 2013).

3.3 Uniaxiale Druckbeanspruchung

Um die passiven Eigenschaften von Muskelgewebe zu bestimmen, wurden quasistatische Druckversuche an kubischen Präparaten des *M. soleus* durchgeführt. Es wurden sowohl das mechanische Verhalten, als auch die Geometrie des Probekörpers unter Beachtung der Faserorientierung untersucht. Die Abbildung 49 zeigt die Spannungs-Streckungs Relation der Proben in Abhängigkeit von der Faserorientierung. Es wurde ein anisotropes Verhalten der Muskelkuben infolge der uniaxialen Druckbeanspruchung deutlich. Bei Kompression der Präparate in Faserrichtung (0°) war die resultierende Spannung am geringsten. Die steifste Materialantwort wurde für die Beprobungsrichtung senkrecht zum Faserverlauf (90°) ermittelt. Zusätzlich zu den gemessenen Spannungs-Streckungs Kennlinien wurde die dreidimensionale Oberfläche der Kuben (I) vor und (II) während der maximalen Druckbeanspruchung aufgezeichnet. Somit konnte die Geometrie der Präparate für beide Zustände beschrieben werden. Die rekonstruierten Geometrien eines Probekörpers sind in der Abbildung 48 dargestellt.

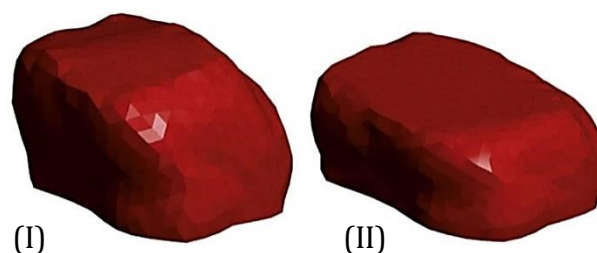


Abbildung 48 Darstellung rekonstruierter Gewebegeometrien einer Probe im (I) undeformierten Zustand sowie (II) während der maximalen Deformation (aus Böl *et al.*, 2012).

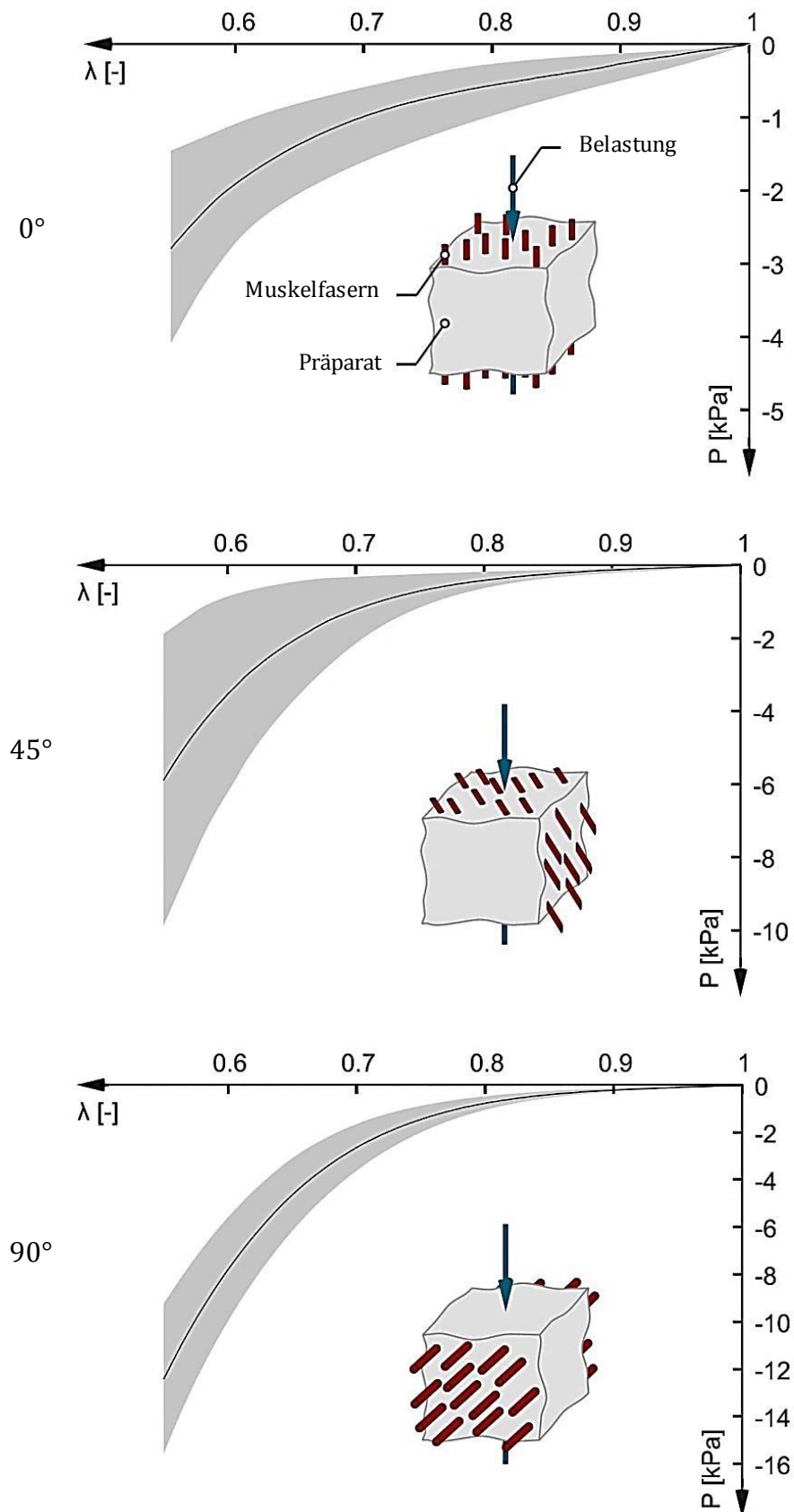


Abbildung 49 Spannungs-Streckungs Kurven nach uniaxialer Druckbeanspruchung in Abhängigkeit von der Faserorientierung (0°, 45° sowie 90°). Die Versuche wurden an 37 kubischen Muskelpräparaten durchgeführt. Die Präparate stammten vom *M. soleus*. Die Abbildung wurde von Böl *et al.*, 2012 veröffentlicht.

Die passiven Gewebeeigenschaften, also die Synthese aus den Spannungs-Streckungs Kurven und den Resultaten der optischen Messung, wurden später von der Arbeitsgruppe um Markus Böl verwendet, um ein numerisches Muskelmodell zur Beschreibung des passiven Gewebeverhaltens zu validieren.

3.4 Mechanische Eigenschaften der Aponeurose

Infolge einer in longitudinaler Richtung induzierten Kraft wurden auf der Oberfläche des Schollenmuskels Dehnungen erzeugt. In dieser Studie wurden die auf der proximalen Aponeurose des *M. soleus* generierten Oberflächendehnungen bis zu einer passiven Krafteinwirkung in Höhe von F_{im} des Muskels (Leichsenring *et al.*, 2011) analysiert. Aus den hervorgehenden Kraft-Verlängerungs Kennlinien (siehe Abbildung 50) wurden in longitudinaler Richtung sowohl die Dehnungen als auch die Steifigkeiten der unterschiedlichen Bereiche auf der Sehnenplatte bestimmt.

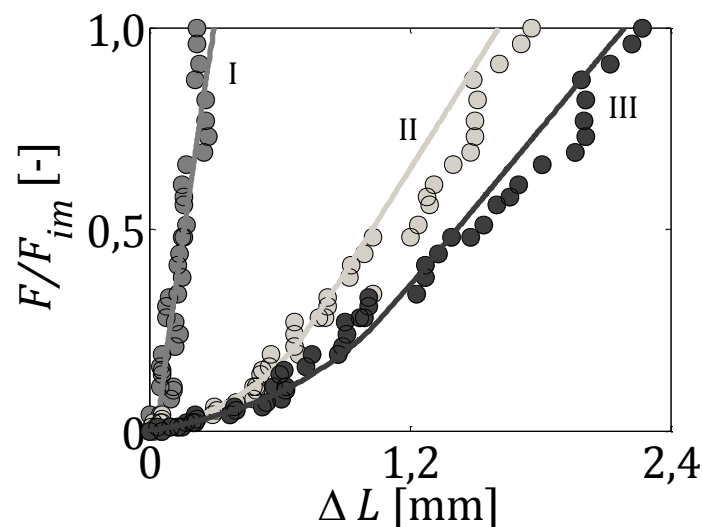


Abbildung 50 Darstellung der Längenänderung (ΔL) in longitudinaler Richtung infolge einer induzierten Kraft in Höhe von F_{im} des Muskels für den (I) proximalen, den (II) distalen sowie den (III) gesamten Bereich der proximalen Aponeurose eines *M. soleus*. Die Beschreibung der Elastizitätseigenschaften erfolgte mittels approximierter Anpassung (Linien) an die im Experiment erhobenen Daten (Punkte).

Für den proximalen Bereich (APO_{prox}) wurde eine durchschnittliche Dehnung von $2,30 \pm 0,53\%$ ermittelt. Die Dehnung des distalen Bereichs (APO_{dist}) betrug im Schnitt $12,41 \pm 4,24\%$. Für die gesamte Sehnenplatte wurde eine Dehnung von im Durchschnitt $5,12 \pm 1,47\%$ festgestellt. Demnach ergaben sich unterschiedliche Steifigkeiten für die

verschiedenen Bereiche. Die Steifigkeit im proximalen Bereich betrug im Schnitt $130,84 \pm 38,76$ N/mm. $29,51 \pm 15,82$ N/mm zählte die mittlere Steifigkeit des distalen Bereichs und für die gesamten Aponeurose wurde eine Steifigkeit von im Schnitt $17,79 \pm 3,16$ N/mm ermittelt. Die für die unterschiedlichen Bereiche APO_{prox} , APO_{dist} und APO_{GES} berechneten mittleren Steifigkeiten (MW) sowie die jeweiligen Steifigkeiten der untersuchten Präparate (# 1-3) sind in der Abbildung 51 (# 1-3) dargestellt. Es wird deutlich, dass der proximale Bereich aller Präparate wesentlich steifer war als der distale Bereich.

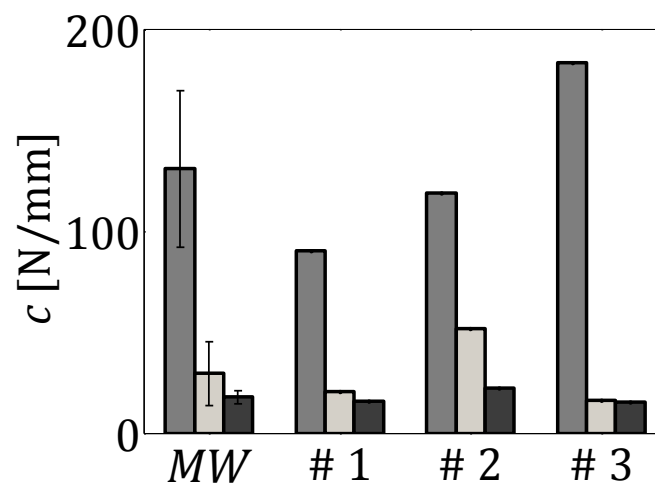


Abbildung 51 Steifigkeiten (c) des proximalen (grau) und distalen (khaki) Bereichs der proximalen Aponeurose sowie der gesamten Sehnenplatte (schwarz) des *M. soleus*. Sowohl die Mittelwerte, als auch die Resultate der verschiedenen Präparate ($n = 3$) zeigen ein differentes Verhalten zwischen den Bereichen. Der proximale Bereich war im Mittel rund 4,4mal steifer als der distale Bereich.

Die erhobenen Parameter, welche die analysierten Bereiche der proximalen Aponeurose in longitudinaler Richtung charakterisieren, sind in der Tabelle 22 aufgelistet.

Tabelle 22 Parameter des proximalen (APO_{prox}) und distalen (APO_{dist}) Bereichs der proximalen Aponeurose sowie der gesamten proximalen Sehnenplatte (APO_{GES}) des *M. soleus* ($n = 3$) infolge einer Krafteinwirkung. Die Parameter beschreiben die Eigenschaften der proximalen Sehnenplatte in longitudinaler Richtung.

	c [N/mm]	L_0 [mm]	ΔL [mm]	ε [%]
APO_{prox}	$130,84 \pm 38,76$	$13,20 \pm 4,49$	$0,28 \pm 0,05$	$2,30 \pm 0,53$
APO_{dist}	$29,51 \pm 15,82$	$10,47 \pm 0,81$	$1,31 \pm 0,48$	$12,41 \pm 4,25$
APO_{GES}	$17,79 \pm 3,16$	$38,38 \pm 6,17$	$1,89 \pm 0,36$	$5,12 \pm 1,47$

Zusätzlich wurde das Verhalten der proximalen Aponeurose in transversaler Richtung analysiert. Die Abbildung 52 stellt exemplarisch die Reduzierung der Breite eines proximalen Sehnenplattenbereichs während der longitudinal induzierten Kraft dar.

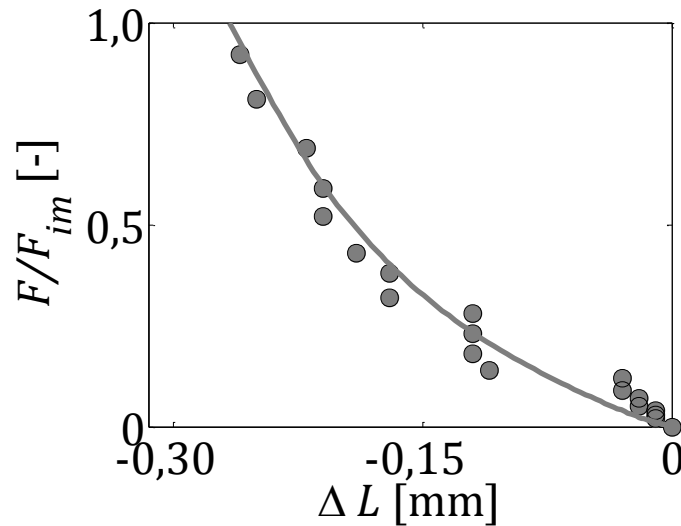


Abbildung 52 Änderung der Breite (ΔL) des proximalen Bereichs (APO_{prox}) einer proximalen Aponeurose des *M. soleus* in transversaler Richtung infolge einer longitudinal wirkenden Belastung. Die Abbildung zeigt die Rohdaten (Punkte) sowie die angepasste Kraft-Längenänderungs Relation (Linie).

In transversaler Richtung zeigten der proximale (APO_{prox}) und auch der distale (APO_{dist}) Bereich eine Verringerung der Breite infolge der induzierten Kraft. APO_{prox} wurde dabei im Schnitt um $5,1 \pm 2,6\%$ und APO_{dist} im Mittel um $8,2 \pm 1,5\%$ schmaler (Abbildung 53).

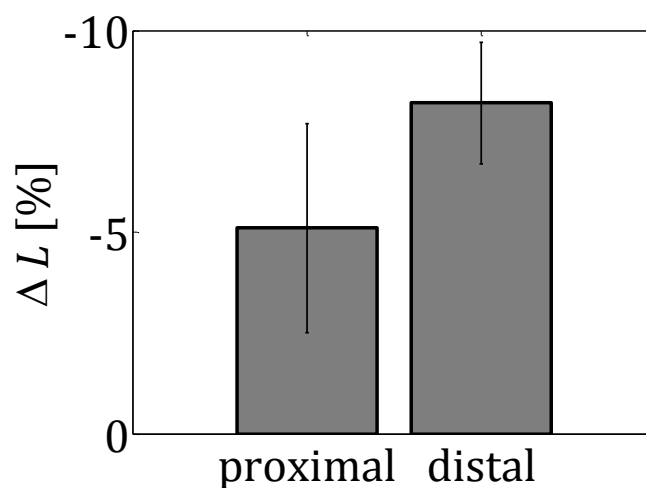


Abbildung 53 Verringerung der Breite der proximalen Aponeurose ($n = 3$) infolge einer longitudinal wirkenden passiven Kraft. Es kommt auf der gesamten Sehnenplatte zur Reduzierung der Breite, obgleich diese auf dem distalen Segment stärker eintrat.

4 Diskussion

4.1 Identifikation von aktiven und passiven Muskeleigenschaften

In dieser Arbeit wurden die Wadenmuskeln *M. gastrocnemius*, *M. plantaris* und *M. soleus* des Kaninchens (*Oryctolagus cuniculus*) untersucht. Für diese Muskeln erfolgte unter Berücksichtigung der seriellen und parallelen Elastizitäten die Bestimmung der Hill-Typ Muskelparameter. Darüber hinaus wurden Experimente zur Beschreibung von Ermüdungseffekten sowie zur Geschichtsabhängigkeit der Muskelkraft durchgeführt. Des Weiteren wurden die Hill-Typ Parameter für je einen *M. flexor digitorum longus*, einen *M. extensor digitorum longus* sowie einen *M. tibialis anterior* ermittelt. Außerdem wurde das elektromechanische Delay für alle analysierten Muskeln bestimmt.

Untersuchungen, in denen sowohl die aktiven als auch die passiven Eigenschaften von Kaninchenmuskeln charakterisiert wurden, sind in der Literatur rar. Experimentelle Studien zur Erfassung biomechanischer Eigenschaften von Unterschenkelmuskeln des Kaninchens sind von Sréter *et al.* (1975), Jarvis (1993), Wank (1996) sowie von Winters *et al.* (2011) bekannt. Bei der Arbeit von Wank (1996) muss allerdings angemerkt werden, dass die aktiven Muskeleigenschaften unter Nichtbeachtung der Interaktion zwischen den seriell und parallel elastischen Strukturen ermittelt wurden. Die so bestimmten Parameter können abhängig von Eigenschaften fehlerhaft oder gar unphysiologisch sein (Siebert *et al.*, 2008; Rode *et al.*, 2009b). Die in diesen Publikationen beschriebenen Resultate konnten teilweise für einen Vergleich mit den in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnissen herangezogen werden.

4.1.1 Kraft-Geschwindigkeits Relation

Für die untersuchten *Mm. solei* wurde eine maximale Kontraktionsgeschwindigkeit von $141,4 \pm 35,0$ mm/s ermittelt, was einer maximalen Verkürzungsgeschwindigkeit von $6,4 \pm 1,0$ L_{CCopt}/s entspricht. Diese Resultate sind zum einen mit den Ergebnissen von Wank (rund 125 mm/s) und Sréter *et al.* ($120,0 \pm 28,3$ mm/s) vergleichbar. Zum anderen liegt die ermittelte Kontraktionsgeschwindigkeit von $6,4 \pm 1,0$ L_{CCopt}/s im Bereich der maximalen Verkürzungsgeschwindigkeiten des isolierten Schollenmuskels

anderer Kleinsäuger. In verschiedenen Studien wurden für den *M. soleus* bei Mäusen, Ratten oder Katzen Kontraktionsgeschwindigkeiten zwischen 3-8 L_{CCopt}/s angegeben (Murphy & Beardsley, 1974; Spector *et al.*, 1980; Ranatunga, 1982; Ranatunga & Thomas, 1990; Barclay, 1996; Scott *et al.*, 1996). Der berechnete Wert für den Parameter *curv*, welcher die Krümmung der konzentrischen Kraft-Geschwindigkeits Beziehung kennzeichnet, belief sich bei den untersuchten *Mm. solei* auf $0,15 \pm 0,05$. Dieses Ergebnis kann anhand von bereits publizierten *curv*-Werten für den *M. soleus* der Maus, der Ratte oder der Katze, welche zwischen 0,10-0,21 lagen, bestätigt werden (Close, 1964; Wells, 1965; Murphy & Beardsley, 1974; Luff, 1981; Ranatunga, 1982; Asmussen & Maréchal, 1989; Almeida-Silveira *et al.*, 1994; Barclay, 1996; Siebert *et al.*, 2008).

Für die untersuchten Präparate des *M. gastrocnemius* sowie des *M. plantaris* wurden erwartungsgemäß höhere Kontraktionsgeschwindigkeiten festgestellt. Die in dieser Arbeit analysierten *Mm. gastrocnemii* kontrahierten mit maximal $13,5 \pm 1,7 L_{CCopt}/s$ und für die *Mm. plantares* wurde eine maximale Verkürzungsgeschwindigkeit von $10,1 \pm 3,2 L_{CCopt}/s$ ermittelt. Der Wert für den Parameter *curv* des *M. gastrocnemius* lag bei $0,47 \pm 0,09$ und der des *M. plantaris* belief sich auf $0,41 \pm 0,16$. Sowohl die maximalen Kontraktionsgeschwindigkeiten, als auch die resultierenden *curv*-Werte beider Muskeln sind in Übereinstimmung mit veröffentlichten Daten für verschiedene Säugermuskeln, welche vorwiegend Typ-II-Fasern enthalten. Für diese Muskeln wurden maximale Verkürzungsgeschwindigkeiten zwischen 7,7 und 16,3 L_{CCopt}/s sowie *curv*-Parameter zwischen 0,34 und 0,47 publiziert (Wells, 1965; Luff, 1975; Sréter *et al.*, 1975; Luff, 1981; Ranatunga, 1982; Buller *et al.*, 1987; Barclay, 1996; Ranatunga, 1998; Nelson *et al.*, 2004; Siebert *et al.*, 2014a). Mit den in diesen Studien angegebenen Resultaten können auch die in der vorliegenden Arbeit berechneten maximalen Kontraktionsgeschwindigkeiten sowie *curv*-Werte des jeweils einmal untersuchten *M. flexor digitorum longus* (v_{CCmax} : 14,7 L_{CCopt}/s ; *curv*: 0,32), *M. extensor digitorum longus* (v_{CCmax} : 12,3 L_{CCopt}/s ; *curv*: 0,37) und *M. tibialis anterior* (v_{CCmax} : 16,4 L_{CCopt}/s ; *curv*: 0,33) bekräftigt werden. Dass mit Ausnahme vom *M. soleus* die in dieser Arbeit untersuchten Muskelpräparate aus hauptsächlich Typ-II-Fasern bestehen, kann anhand von zahlreichen Veröffentlichungen belegt werden (Schmalbruch, 1971; Peter *et al.*, 1972; Lobleby *et al.*, 1977; Gray & Renkin, 1978; Leberer & Pette, 1984; Härmäläinen & Pette, 1993; Wank, 1996; Wang & Kernell, 2001; Rose, 2014). Eine Übersicht dazu bietet die Tabelle 23, in welcher die von Wank (1996) beziehungsweise Rose (2014) ermittelten

prozentualen Anteile an Typ-I sowie Typ-II-Fasern für die in der vorliegenden Arbeit analysierten Muskelpräparate angegeben sind. Des Weiteren lässt sich für den Parameter *curv* feststellen, dass dieser bei langsamen Muskeln mit vorwiegend Typ-I-Fasern kleiner ist als bei schnellen Muskeln mit Typ-II-Fasern. Demnach ist die Kraft-Geschwindigkeits Relation bei langsamen Muskeln stärker gekrümmt als bei schnellen Muskeln (siehe Abbildung 33). Diese Erkenntnis wurde bereits von Close (1972), Bottinelli *et al.* (1996) und Herzog (2008) beschrieben.

4.1.2 Seriell und parallel elastische Komponente

Die im Muskel-Sehnen-Komplex sowohl seriell als auch parallel angeordneten elastischen Strukturen wiesen bei allen in dieser Arbeit untersuchten Präparaten nichtlineare Verläufe im Kraft-Dehnungs Diagramm auf. Dies stimmt mit zahlreichen Veröffentlichungen überein (Ettema & Huijing, 1989; Winters, 1990; Lieber *et al.*, 1991; Gareis *et al.*, 1992; Zuurbier *et al.*, 1994; Scott & Loeb, 1995; Brown *et al.*, 1996; Herzog & Leonard, 2005). Es wurden für die serienelastische Komponente der untersuchten Muskeln Dehnungen von 3,6 bis 5,7% bei einer Krafteinwirkung in Höhe des isometrischen Kraftmaximums des entsprechenden Muskels ermittelt. Dies ist in Übereinstimmung mit der Literatur (Zajac, 1989; Loren & Lieber, 1995; Maganaris & Paul, 1999; Wang, 2006). Eine Ausnahme stellt die seriell elastische Komponente des *M. gastrocnemius* dar. Für diese wurde eine Dehnung von 7,7% bei einer Kraft von F_{im} festgestellt. Eine mögliche Erklärung für die nachgiebigere serienelastische Komponente des *M. gastrocnemius* lässt sich in der komplexen Architektur des Muskels finden. Der zweiköpfige *M. gastrocnemius*, bei dem der mediale Muskelkopf zudem aus zwei Kompartimenten besteht, weist relativ viel Aponeuroseengewebe auf, welches eine geringere Steifigkeit besitzt als Sehngewebe (Lieber *et al.*, 1991; Scott & Loeb, 1995; Monti *et al.*, 2003; Calvo *et al.*, 2010).

Des Weiteren muss bei den Angaben zur seriell angeordneten elastischen Muskelkomponente beachtet werden, dass lediglich bei den Präparaten des *M. gastrocnemius* sowie des *M. soleus* die distale Sehne vollständig untersucht werden konnte. Bei allen anderen Muskeln musste die distale Sehne mit einer Klemme fixiert werden, um die Experimente zur Bestimmung der Muskeleigenschaften vollziehen zu können. Bei den *Mm. plantares* sowie bei dem exemplarisch untersuchten *M. flexor*

digitorum longus entsprach das Klemmenende der proximalen Kante des *Calcaneus*. Diese ist in der Abbildung 54 dargestellt.

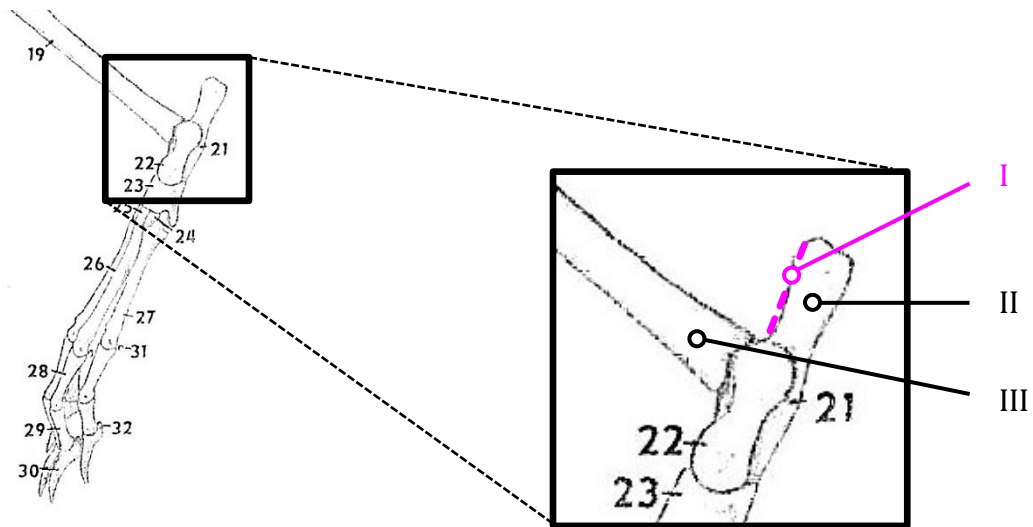


Abbildung 54 Knochen des rechten Fußes bei *Oryctolagus cuniculus*. In dieser abgeänderten Illustration von Popesko *et al.* (1992) erfolgt die Ansicht von medial. Im vergrößerten Bildausschnitt sind (I) die proximale Kante des *Calcaneus*, (II) der *Calcaneus* sowie (III) die *Tibia* angezeigt. Zur Bestimmung der Eigenschaften des *M. plantaris* sowie des *M. flexor digitorum longus* wurde die proximale Kante des *Calcaneus* als Referenz verwendet, bis zu welcher die distale Sehne der Präparate mittels Klemme fixiert wurde. Die arabischen Ziffern in dieser Abbildung sollen nicht beachtet werden.

Bei den Experimenten mit dem *M. tibialis anterior* sowie dem *M. extensor digitorum longus* wurde die distale Sehne so fixiert, dass die Klemme an der proximalen Kante des *Retinaculum extensorum crurale*¹¹ (siehe Abbildung 55) abschloss. Die somit noch fehlenden Informationen für eine exakte Charakterisierung der seriell elastischen Komponente könnten anhand passiver uniaxialer Beprobungen ermittelt werden. In diesem Zusammenhang müssten allerdings beim *M. plantaris*, *M. flexor digitorum longus* sowie *M. extensor digitorum longus* die unterschiedlich langen Endsehnen infolge einer Sehnenaufspaltung berücksichtigt werden. Die medial verlaufenden Endsehnen dieser Muskeln, welche an den Knochen der inneren Zehe ansetzen, sind beim *Oryctolagus cuniculus* kürzer als die Endsehnen der beiden mittleren Zehen. Die lateral verlaufenden Endsehnen des *M. plantaris*, *M. flexor digitorum longus* sowie *M. extensor digitorum longus*, welche an den äußeren Zehenknochen ansetzen, sind am kürzesten. Für den *M. plantaris* wurden die eben geschriebenen Ergebnisse zu den Längen der Endsehnen bereits veröffentlicht (Böl *et al.*, 2015b). In der Abbildung 55 ist exemplarisch die Aufspaltung der distalen Sehne des *M. extensor digitorum longus* dargestellt.

¹¹ *Retinaculum extensorum crurale* = Unterschenkel-Halteband der Strecker.

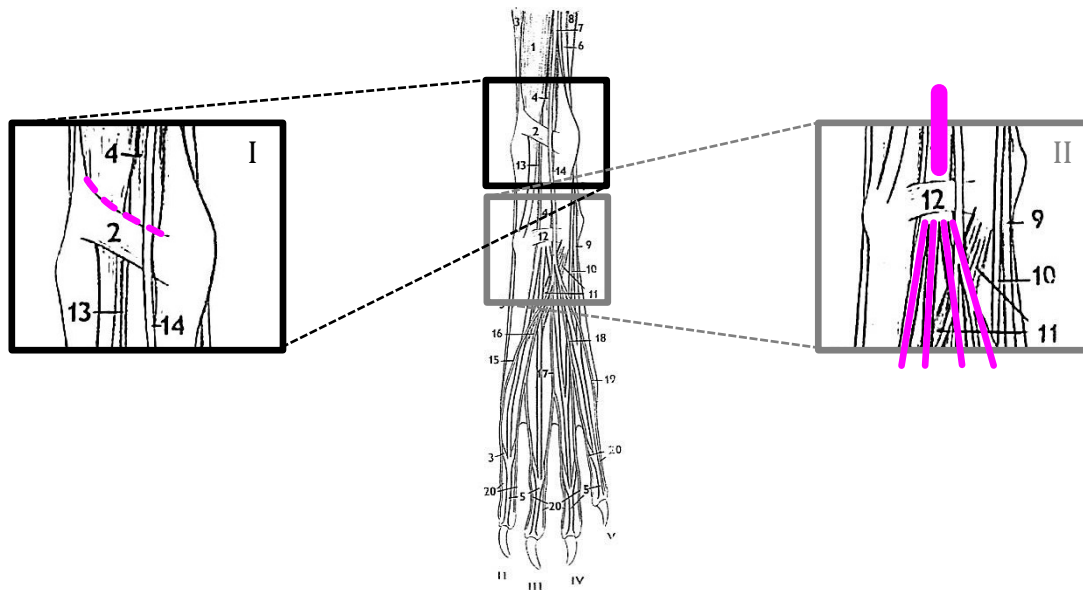


Abbildung 55 Dorsale Ansicht des linken Fußes des Kaninchens. Anhand dieser modifizierten Darstellung von Popesko *et al.* (1992) werden zum einen die proximale Kante des *Retinaculum extensorum crurale* (gestrichelte Linie im vergrößerten Bildausschnitt I) und zum anderen die Aufspaltung der distalen Sehne des *M. extensor digitorum longus* etwas distal des *Retinaculum extensorum tarsale*¹² (vergrößerter Bildausschnitt II) deutlich. Die proximale Kante des *Retinaculum extensorum crurale* wurde zur Bestimmung der Eigenschaften des *M. tibialis anterior* sowie des *M. extensor digitorum longus* als Referenz verwendet, bis zu welcher die distale Sehne der Präparate mittels Klemme fixiert wurde.

Bei der Kraft-Dehnungs Relation der parallel elastischen Komponente des *M. gastrocnemius*, des *M. plantaris* sowie des *M. soleus* wurde jeweils eine relativ große Standardabweichung ermittelt. Zusätzlich ergaben sich für die *PEC* der in dieser Arbeit untersuchten Muskeln verschiedene Kraft-Dehnungs Verläufe. Die muskelspezifischen *PEC*-Eigenschaften könnten durch unterschiedlich stark auftretendes Bindegewebe (Scott *et al.*, 1996; Brown *et al.*, 1999) oder heterogene Eigenschaften der Titin-Isoformen (Prado *et al.*, 2005) induziert wurden sein.

4.1.3 Kraft-Längen Relation

Das isometrische Kraftmaximum der in dieser Arbeit analysierten *Mm. solei* lag mit $24,1 \pm 5,8$ N deutlich über dem von Wank (1996) dargestellten Maximalwert des *M. soleus* von 10,3 N. Dieser Wert wurde anhand einer Einzelmessung bei L_{opt} des

¹² *Retinaculum extensorum tarsale* = Fußwurzel-Halteband der Strecker.

Präparates festgestellt. Ein Kraftmaximum des *M. soleus* von $18,4 \pm 3,6$ N ermittelten Sréter *et al.* (1975). Allerdings ist ein Vergleich dieser Resultate schwierig, da in den Veröffentlichungen von Wank (1996) und Sréter *et al.* (1975) zum einen die optimale Muskelfaserlänge der untersuchten *Mm. solei* nicht angegeben wurde. Zum anderen besaßen die analysierten Muskeln in den beiden Ausarbeitungen ein geringeres Gewicht. Indessen ist es möglich, mit den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Parametern des *M. soleus* die maximale Muskelspannung zu bestimmen. Diese konnte zum Vergleich mit isolierten Schollenmuskeln anderer Kleinsäuger herangezogen werden. Die Berechnung der Muskelspannung wird wie folgt vollzogen. Unter Verwendung einer Dichte (ρ) von $1,0597 \text{ g/cm}^3$ für Muskelgewebe (Mendez & Keys, 1960) kann anhand der bekannten Masse (m) das Volumen (Vol) des jeweiligen Muskels approximiert werden:

$$Vol = \frac{m}{\rho}. \quad (4.1)$$

Daraufhin wird die physiologische Querschnittsfläche des Muskels (pQ) ermittelt. Diese ist der Quotient aus dem Volumen (Vol) und der optimalen Muskelfaserlänge (L_{CCopt}):

$$pQ = \frac{Vol}{L_{CCopt}}. \quad (4.2)$$

In einem weiteren Schritt wird die maximale Muskelspannung (σ) berechnet. Diese ergibt sich aus dem isometrischen Kraftmaximum (F_{im}) und der physiologischen Muskelquerschnittsfläche (pQ):

$$\sigma = \frac{F_{im}}{pQ}. \quad (4.3)$$

Es ergab sich somit für den *M. soleus* eine maximale Muskelspannung von $17,0 \pm 4,4 \text{ N/cm}^2$. Dieses Resultat ist vergleichbar mit Ergebnissen des Schollenmuskels der Maus, des Meerschweinchens oder der Ratte. Für diese Versuchstiere wurde eine maximale Muskelspannung zwischen $14,8$ und $17,5 \text{ N/cm}^2$ publiziert (Lieber *et al.*, 1986; Asmussen & Maréchal, 1989; Renganathan *et al.*, 1998; Stark & Schilling, 2010). Für alle anderen in der vorliegenden Arbeit untersuchten Präparate wurde ebenso die maximale Muskelspannung berechnet. Diese betrug für die untersuchten *Mm. gastrocnemii* $19,0 \pm 3,3 \text{ N/cm}^2$, für die *Mm. plantares* $18,9 \pm 3,3 \text{ N/cm}^2$, für den *M. flexor*

digitorum longus 13,9 N/cm², für den *M. extensor digitorum longus* 13,0 N/cm² und für den *M. tibialis anterior* 22,0 N/cm² (siehe Tabelle 23). In der Literatur werden maximale Spannungen für verschiedene Muskeln des Unterschenkels von unterschiedlichen Wirbeltieren zwischen 6,5 und 27,3 N/cm² angegeben (Wells, 1965; Powell *et al.*, 1984; Lieber *et al.*, 1986; Woittiez *et al.*, 1986; Heslinga & Huijing, 1990; Biewener *et al.*, 2004; Till *et al.*, 2008), welche die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Resultate bestätigen. In diesem Zusammenhang wird auch deutlich, dass die maximale Muskelspannung unabhängig vom zugrunde liegenden Fasertyp des Muskels ist (siehe Tabelle 23). Dies geht konform mit Herzog (2004a).

Tabelle 23 Übersicht der ermittelten Muskelspannungen aller in dieser Arbeit untersuchten Muskeln (Mittelwert \pm Standardabweichung für GAS, PLA & SOL). Des Weiteren sind für diese Muskelpräparate die prozentualen Anteile an Typ-I sowie Typ-II-Fasern angegeben. Die Resultate zur Fasertypisierung entstammen zum einen aus (*) Rose (2014) und zum anderen aus (**) Wank (1996).

	GAS	PLA	SOL	FDL	EDL	TA
<i>n</i>	6	6	6	1	1	1
σ [N/cm ²]	19,0 \pm 3,3	18,9 \pm 3,3	17,0 \pm 4,4	13,9	13,0	22,0
Typ-I [%]	6,6*	12,9**	99,2**	3,7*	5,0**	6,7**
Typ-II [%]	93,4*	87,1**	0,8**	96,3*	95,0**	93,3**

Des Weiteren konnte eine sehr gute Übereinstimmung zwischen der aktiven Kraft-Längen Relation des kontraktiven Elements und der theoretischen Sarkomer Kraft-Längen Kennlinie (Gordon *et al.*, 1966; Herzog *et al.*, 1992) festgestellt werden (siehe Abbildung 37). Diese Konformität wurde ebenso von Winters *et al.* (2011) für verschiedene Unterschenkelmuskeln des Kaninchens aufgezeigt. In deren Publikation wurden experimentell gemessene Kraft-Längen Abhängigkeiten des *M. tibialis anterior*, des *M. extensor digitorum longus* und des *M. extensor digitorum II* zur Modellvalidierung verwendet. Aus den von Winters *et al.* (2011) ermittelten Kennlinien der aktiven Kraft in Abhängigkeit von der Länge kann geschlossen werden, dass sich die kontraktile Komponente ausgehend von der optimalen Länge um etwa 50% verkürzen kann. Dieses Ergebnis entspricht den Resultaten der vorliegenden Arbeit, da für die kontraktile Muskelkomponente aller analysierten Präparate des *M. gastrocnemius*, des *M. plantaris* sowie des *M. soleus* eine maximale Verkürzung, ausgehend von der optimalen Länge, von 50,3% approximiert wurde. Ferner sind in der Veröffentlichung von Herzog *et al.* (1992) die Myofilamentlängen für Kaninchenmuskeln gegeben, um die theoretische Sarkomer

Kraft-Längen Relation zu berechnen. Bei dieser beträgt die maximale Verkürzung ausgehend von der optimalen Faserlänge 44%, was im Bereich der Resultate dieser Arbeit liegt. Die maximale Breite des absteigenden Astes der aktiven Kraft-Längen Relation betrug bei den in der vorliegenden Arbeit analysierten Präparaten etwas mehr als zweimal L_{opt} . Dies kann anhand der theoretischen Sarkomer Kraft-Längen Abhängigkeit nicht erklärt werden. Die theoretische Sarkomer Kraft-Längen Relation für Kaninchenmuskeln, welche mit den von Herzog *et al.* (1992) aufgeführten Längen ermittelt werden kann, beschreibt eine maximale Breite des absteigenden Astes, bezogen auf die optimale Länge von rund 170% ($1,7 L_{opt}$). Dieser Unterschied von circa 30% zur Kraft-Längen Kurve auf Sarkomerebene entsteht auf Muskelebene durch den Einfluss komplexer Muskelgeometrien (Carlson & Wilkie, 1974; Woittiez *et al.*, 1984; Scott & Winter, 1991; Ettema & Huijing, 1994). In der Abbildung 56 wird deutlich, dass sich die maximale Breite des absteigenden Astes der aktiven Kraft-Längen Kennlinie mit steigender Komplexität der Architektur des Muskels vergrößert. Die maximale Breite der khakifarben dargestellten Kraft-Längen Abhängigkeit des komplex aufgebauten *M. gastrocnemius* war im Durchschnitt 6,8% länger als die des *M. plantaris* (grau) sowie 13,7% länger als die des relativ einfach strukturierten *M. soleus* (schwarz).

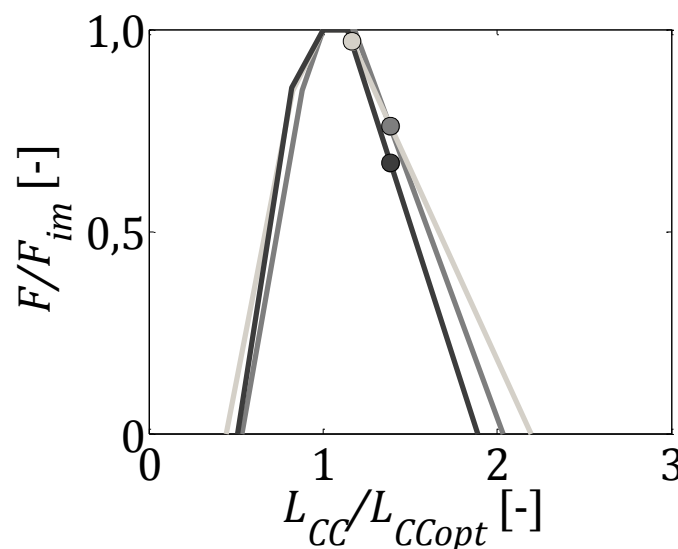


Abbildung 56 Normierte Kraft-Längen Abhängigkeit des *M. gastrocnemius* (khaki, $n = 6$), *M. plantaris* (grau, $n = 6$) sowie *M. soleus* (schwarz, $n = 6$). F_{im} ist das isometrische Kraftmaximum und F stellt die Kraft des kontraktiven Elements dar. Der Parameter L_{cc} ist die Länge des kontraktiven Elements und L_{ccopt} steht für die optimale Länge des CC. Um während der *in situ* Experimente irreversible Schäden am Muskelpräparat zu verhindern, wurden die isometrischen Versuche bis zu einer passiven Kraft von rund 20% des jeweiligen Kraftmaximums durchgeführt. Die Kreise symbolisieren die mit der passiven Kraft von 20% F_{im} korrespondierende Länge der kontraktiven Muskelkomponente.

Außerdem muss bei der Bestimmung der maximalen Breite des absteigenden Astes der aktiven Kraft-Längen Kurve noch die folgende Schwierigkeit beachtet werden. Während der *in situ* Experimente wurde bis zu einer maximalen Dehnungslänge gemessen, welche anhand der Kreise in Abbildung 56 dargestellt ist. Diese Dehnungslängen wurden während der Experimente so gewählt, dass bei den Präparaten keine irreversiblen Schäden durch zu hohe passive Kräfte entstehen konnten. Ersichtlich ist, dass die berechnete maximale Länge der kontraktiven Muskelkomponente kürzer wird, je weiter im Experiment auf dem absteigenden Ast der Kraft-Längen Relation des Muskels gemessen werden konnte. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse zum absteigenden Ast der Kraft-Längen Kurve sollten demnach mit Vorsicht verwendet werden. In künftigen Experimenten, vor allem mit dem *M. gastrocnemius*, sollte versucht werden, die Kraft-Längen Relation mit etwas größeren Dehnungslängen zu untersuchen. Obgleich diese Versuche ein großes Läsionsrisiko für den jeweiligen Muskel bedeuten, wären sie wichtig, um die Resultate der vorliegenden Arbeit zu bekräftigen.

4.1.4 Einfluss der Modellwahl auf die aktive Kraft-Längen Relation

In dieser Arbeit wurde die maximale aktive Muskelkraft aller untersuchten Präparate anhand des Hill-Typ Modells [CC] ermittelt. Rode *et al.* (2009b) zeigten für den *M. soleus* der Katze, dass die Berechnung des isometrischen Kraftmaximums der kontraktiven Muskelkomponente mit dieser Methode, verglichen zur Standardmethode (Modell [CC+SEC]), rund 10% höhere Werte annahm. Zudem wurde dargelegt, dass die optimale Länge der kontraktiven Komponente nach Approximation mittels Modell [CC], im Vergleich zur Standardmethode etwa 10% länger ist. Demnach hat die Wahl des Modells für die Bestimmung der aktiven Kraft-Längen Relation des zugrundeliegenden Muskels einen nicht zu vernachlässigbaren Einfluss. Dieser wird für die Interpretation des Arbeitsbereichs des jeweiligen Muskels relevant und prägt somit das Verständnis über muskelspezifische Funktionen oder Effekte. Eine genaue Kenntnis über die aktive Kraft-Längen Relation ist beispielsweise wesentlich für die Deutung der History Effekte.

Dieser Einfluss wurde in der vorliegenden Arbeit anhand des *M. gastrocnemius*, des *M. plantaris* sowie des *M. soleus* untersucht. Es wurden jeweils sechs Präparate analysiert. Die von Rode *et al.* (2009b) beschriebenen Effekte konnten für alle drei Wadenmuskeln nachgewiesen werden. Die mit Modell [CC] berechneten Resultate für die isometrische

Maximalkraft der kontraktiven Muskelkomponente waren im Vergleich zu den anhand der Standardmethode ermittelten Ergebnissen beim *M. gastrocnemius* um $5,9 \pm 3,1\%$, beim *M. plantaris* um $5,0 \pm 3,1\%$ sowie beim *M. soleus* um $1,4 \pm 0,6\%$ höher. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass die mittels Modell [CC] berechnete optimale Länge der kontraktiven Muskelkomponente gegenüber den berechneten Ergebnissen mit dem Modell [CC+SEC] höhere Werte annahm. Bei den Präparaten des *M. gastrocnemius* betrug die Differenz $6,1 \pm 5,8\%$, beim *M. plantaris* $3,5 \pm 7,7\%$ und bei den betrachteten *Mm. solei* $3,0 \pm 4,6\%$. Diese unterschiedlichen Resultate für die aktive Maximalkraft beziehungsweise für die optimale Länge der kontraktiven Komponente, welche aus der Berechnung mit den beiden Modellen hervorgehen, werden entscheidend von den Eigenschaften der serienelastischen Muskelkomponente beeinflusst. Laut Rode *et al.* (2009b) und Siebert (2011) ist die Nachgiebigkeit der seriell angeordneten elastischen Komponente der Faktor, welcher das Ausmaß der unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den beiden Hill-Typ Muskelmodellen [CC] und [CC+SEC] bestimmt. Dies kann mit den Resultaten der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Die Abbildung 57 verdeutlicht, dass die SEC des *M. gastrocnemius* von den drei betrachteten Wadenmuskeln die größte Nachgiebigkeit ($7,7 \pm 0,9\%$ Dehnung bei F_{im}) aufzeigte.

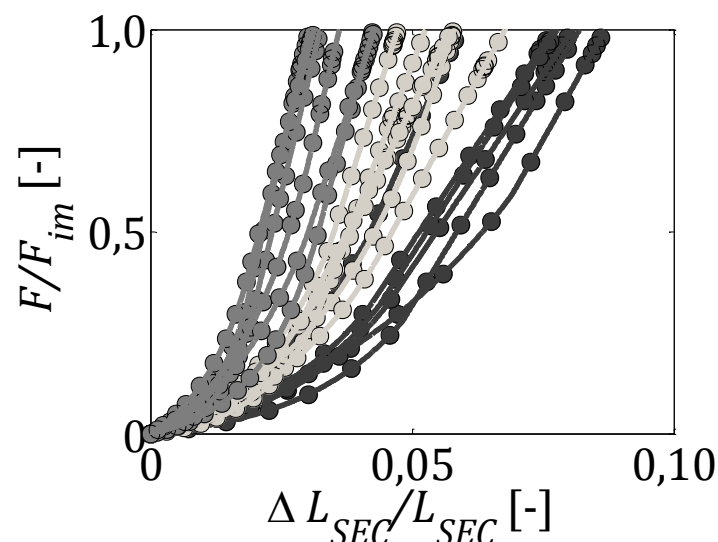


Abbildung 57 Normierte Kraft-Dehnungs Kennlinien der seriell elastischen Komponente der untersuchten *Mm. solei* (grau), *Mm. plantaris* (khaki) sowie *Mm. gastrocnemii* (schwarz), jeweils $n = 6$. Die maximale isometrische Kraft (F_{im}) für die analysierten Muskeln ist in Kapitel 3.1.4 aufgelistet. Die Normierung der SEC-Dehnung (ΔL_{SEC}) erfolgte jeweils mit L_{SEC} (siehe Tabelle 1).

Darauf folgte die serienelastische Komponente des *M. plantaris* ($5,7 \pm 0,6\%$ Dehnung bei F_{im}) und die geringste Nachgiebigkeit der drei verschiedenen Muskeln wurde für die

seriell angeordnete elastische Komponente des *M. soleus* ($3,6 \pm 0,5\%$ Dehnung bei F_{im}) bestimmt. Folglich kann die Tendenz abgeleitet werden, dass die von Rode *et al.* (2009b) beschriebenen Effekte bei Muskeln, bei denen die serienelastische Komponente eine größere Nachgiebigkeit besitzt, ein größeres Ausmaß annehmen. Demnach gewinnt die Wahl des Hill-Typ Modells für die Bestimmung der aktiven Kraft-Längen Relation bei Muskeln mit einer nachgiebigeren Sehne an Bedeutung.

4.1.5 Abhängigkeit der Muskelkraft von der Kontraktionsgeschichte

In der vorliegenden Arbeit wurde die Geschichtsabhängigkeit der Muskelkraft bei jeweils drei *Mm. gastrocnemii*, *Mm. solei* sowie *Mm. plantares* quantifiziert. Es konnten für diese Präparate sowohl eine Krafterhöhung nach aktiver Dehnung, als auch eine Kraftreduzierung nach aktiver Verkürzung festgestellt werden. Die Krafterhöhung respektive die Reduzierung der Muskelkraft wurde in Relation zu rein isometrischen Referenzkontraktionen ermittelt. Für Force Enhancement konnte eine Unabhängigkeit von der Dehnungsgeschwindigkeit nachgewiesen werden, was mit Literaturangaben übereinstimmt (Edman *et al.*, 1978; Sugi & Tsuchiya, 1988; Pinniger *et al.*, 2006). Im Gegensatz dazu nahm Force Depression mit zunehmender Verkürzungsgeschwindigkeit ab. In vorangegangenen Arbeiten (Abbott & Aubert, 1952; Marechal & Plaghki, 1979; Herzog & Leonard, 1997; Morgan *et al.*, 2000) wurde diese Abhängigkeit bereits beschrieben.

Die approximierten FE-Effekte beliefen sich beim *M. gastrocnemius* im Mittel auf rund 8%, beim *M. plantaris* auf circa 17% und beim *M. soleus* auf ungefähr 11%. Für die Geschwindigkeit von $0,7 L_{FaL}/s$ wurden FD-Effekte von $16,6 \pm 0,7\%$ für die *Mm. gastrocnemii*, $15,4 \pm 4,0\%$ für die *Mm. plantares* und $8,0 \pm 0,9\%$ für die *Mm. solei* ermittelt. Die Größenordnung dieser Ergebnisse kann anhand bereits veröffentlichter Resultate tierischer Muskeln bestätigt werden (Herzog & Leonard, 1997; Morgan *et al.*, 2000; Herzog & Leonard, 2002; Schachar *et al.*, 2002). Es wird deutlich, dass bei den untersuchten Muskelpräparaten trotz unveränderter methodischer Verfahrensweise unterschiedlich stark ausgeprägte History Effekte auftraten. Ein möglicher Grund dafür könnte die Existenz von muskelspezifischen Titin-Isoformen (Prado *et al.*, 2005) sein. Eine Theorie für die Erklärung der History Effekte ist der Klebefedermechanismus (Rode *et al.*, 2009a). Dieser Ansatz basiert auf der Annahme, dass sich Titin bei

Aktivierung mit seiner PEVK-Region an die freien Myosin-Bindungsstellen am Aktin bindet. Demnach könnten die elastischen Eigenschaften des Titinfilaments entscheidend für das Ausmaß der beiden Phänomene Force Enhancement und Force Depression sein. Das wiederum bedeutet, dass die muskelspezifische Elastizität des Titinfilaments die unterschiedlichen *FE*- und *FD*-Effekte der untersuchten Muskelpräparate bewirkt haben könnte.

Des Weiteren wurde in der vorliegenden Arbeit die Geschichtsabhängigkeit der Muskelkraft mit Rampenlängen sowie Rampengeschwindigkeiten untersucht, welche in Bezug zur mittleren Faserlänge des zugrundeliegenden Muskels definiert wurden. Die Experimente erfolgten allerdings im Plateaubereich des jeweiligen Muskelpräparates. Aufgrund der bestehenden Abhängigkeit der History Effekte von der durchgeführten Rampenlänge (Abbott & Aubert, 1952; Edman, 1975; Edman *et al.*, 1978; Marechal & Plaghki, 1979; Cook & McDonagh, 1995), wäre eine Normierung von Geschwindigkeit sowie Länge der Rampen anhand der optimalen Faserlänge des jeweiligen Muskels zu empfehlen. Für eine umfangreiche Charakterisierung der Geschichtsabhängigkeit der Muskelkraft ist weiterhin die Analyse des Einflusses unterschiedlich langer Rampen bei konstanten Dehnungs- beziehungsweise Verkürzungsgeschwindigkeiten notwendig. Die Abbildung 58 zeigt eine in diesem Zusammenhang bereits durchgeführte exemplarische Untersuchung mit einem *M. gastrocnemius*. Hierbei wurden aktive Dehnungskontraktionen mit einer Rampengeschwindigkeit von jeweils $0,30 L_{Fal}/s$ für unterschiedliche Initiallängen des Muskels vollzogen. Dabei zeigte sich, dass Force Enhancement mit der Dehnungsamplitude zunimmt. Dieses Resultat ist in Übereinstimmung mit Ergebnissen aus der Literatur (Abbott & Aubert, 1952; Edman *et al.*, 1978). Um nun genauere Aussagen dazu formulieren zu können, müssen weitere Experimente mit den verschiedenen Wadenmuskeln des Kaninchens erfolgen.

Darüber hinaus ist es empfehlenswert, die History Effekte in Abhängigkeit vom Bereich der Kraft-Längen Kurve des zugrundeliegenden Muskels zu untersuchen. Diesbezüglich existieren widersprüchliche Feststellungen. Es wurden Force Enhancement und Force Depression zum einen über den gesamten Bereich der Kraft-Längen Kurve nachgewiesen (De Ruiter *et al.*, 1998; Herzog & Leonard, 2002; Peterson *et al.*, 2004). Zum anderen wurde gezeigt, dass die beiden Phänomene zwar auf dem absteigenden, aber nicht auf dem ansteigenden Ast der Kraft-Längen Kurve auftreten (Edman *et al.*, 1978; Zahalak, 1997; Morgan *et al.*, 2000).

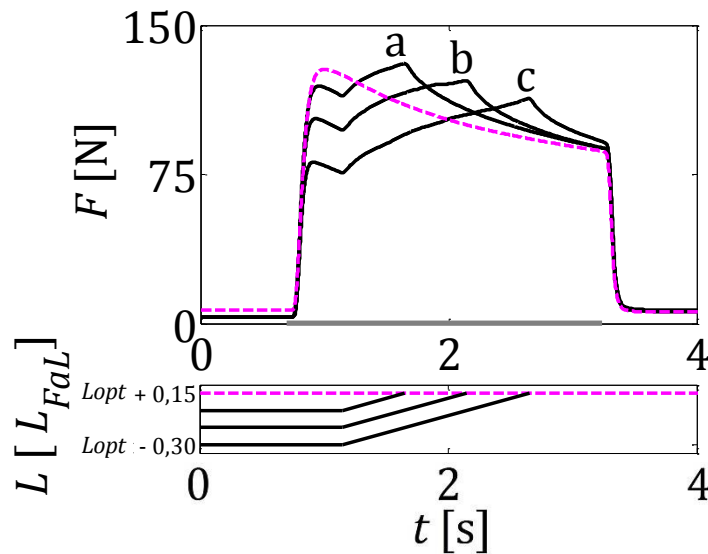


Abbildung 58 Darstellung von Kraft-Zeit Verläufen (oben) und den damit korrespondierenden Längen-Zeit Verläufen (unten) zur Bestimmung von FE-Effekten eines *M. gastrocnemius*. Es sind isometrisch-isokinetisch-isometrische Kontraktionen (schwarz) mit unterschiedlichen Dehnungsamplituden (a – $0,15 L_{FaL}$; b – $0,30 L_{FaL}$; c – $0,45 L_{FaL}$) und eine rein isometrische Referenzkontraktion (magenta) abgebildet. Die Dehnungsgeschwindigkeit betrug jeweils $0,30 L_{FaL}/s$. Die Muskellänge bei der isometrischen Referenzmessung entsprach der Ziellänge nach aktiver Dehnung. Diese lag bei den hier gezeigten Experimenten bei 123,2 mm Muskellänge, ausgehend von der Initiallänge des Muskels von 109,2 mm. Die Stimulation mit einer Dauer von 2,5 s wird anhand des grauen Balkens symbolisiert.

4.1.6 Muskelaktivierung

Das Aktivierungsverhalten des Muskels wurde bestimmt, indem der Kraft-Zeit Verlauf isometrischer Kontraktionen zwischen dem Stimulationsbeginn und dem Erreichen der Maximalkraft bemessen wurde. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Resultate für die Zeitkonstante τ , welche das Aktivierungsverhalten beschreibt, nahmen Werte zwischen 0,01 (*M. tibialis anterior*) und 0,07 Sekunden (*M. extensor digitorum longus* & *M. flexor digitorum longus*) an. Diese Ergebnisse sind im Bereich von bereits ermittelten τ -Werten für Wadenmuskeln der Ratte oder Katze (Siebert *et al.*, 2008; Siebert *et al.*, 2014a).

4.1.7 Elektromechanisches Delay

Anhand von isometrischen Kontraktionen wurde das elektromechanische Delay für alle untersuchten Muskelpräparate ermittelt. Die hierfür verwendeten Kraft-Zeit Verläufe

stammten aus *in situ* Experimenten, welche bei optimaler Länge des Muskels durchgeführt wurden. Zusätzlich erfolgte mit Hilfe eines einfachen Hill-Typ Muskelmodells (Siebert *et al.*, 2008) die Simulation von isometrischen Kontraktionen. Mit den daraus gewonnenen Kraft-Zeit Verläufen konnte folglich geprüft werden, ob die *in silico* ermittelten Ergebnisse den Resultaten aus dem *in situ* Experiment entsprachen.

Mit den *in situ* gemessenen Kraft-Zeit Verläufen wurde für die analysierten Muskeln ein elektromechanisches Delay von 13,0 (*M. tibialis anterior*) bis 26,3 ms (*M. soleus*) bestimmt. Diese Resultate können durch vorangegangene Arbeiten mit verschiedenen Muskeln des Menschen (Norman & Komi, 1979; Moritani *et al.*, 1987; Corcos *et al.*, 1992; Zhou *et al.*, 1995; Muraoka *et al.*, 2004; Grosset *et al.*, 2005; Hopkins *et al.*, 2007; Grosset *et al.*, 2009) oder Tieren (Szentkuti *et al.*, 1990; Mörl *et al.*, 2012; More *et al.*, 2013) bestätigt werden. In diesen Publikationen wurden Werte für das elektromechanische Delay zwischen 9,7 und 29,3 ms beschrieben.

Der *M. soleus* besaß in der vorliegenden Arbeit die längste Dauer für die elektromechanische Kopplung. Dies lässt sich anhand der Abhängigkeit des EMDs vom im Muskel vorkommenden Fasertyp erklären. Diese Korrelation wurde von Nilsson *et al.* (1977), Norman & Komi (1979) sowie von Viitasalo & Komi (1981) bereits publiziert. Demnach weisen Muskeln mit hauptsächlich Typ-II-Fasern ein kürzeres EMD auf.

Das aus den simulierten Kraft-Zeit Verläufen ermittelte elektromechanische Delay lag in einem Bereich zwischen 9,5 (*M. gastrocnemius*) und 14,5 ms (*M. soleus*). Demnach waren die simulierten *EMD_{in silico}*-Werte zwischen 15,4 (*M. tibialis anterior*) und 44,9% (*M. soleus*) geringer als die Resultate des entsprechenden Präparates aus dem *in situ* Experiment. Folglich konnte ein statistischer Unterschied zwischen den EMD-Werten der beiden Gruppen „*in situ*“ und „*in silico*“ nachgewiesen werden. Dies kann damit begründet werden, dass das einfache Hill-Typ Muskelmodell physiologische Vorgänge wie beispielsweise die Übertragung des Reizes entlang der Nervenfasern oder an den motorischen Endplatten nicht berücksichtigt. Nach Mörl *et al.* (2012) ist die Nichtberücksichtigung der Reizweiterleitung im Hill-Typ Modell der wesentliche Grund für die ermittelten Differenzen zwischen simulierten *EMD_{in silico}*-Werten und dem elektromechanischen Delay aus *in situ* Experimenten. In deren Publikation wurde unter Berücksichtigung der Geschwindigkeit der Erregungsleitung auf dem Axon von 4000 cm/s für Säugetiere (More *et al.*, 2010) sowie einer Ausbreitungsgeschwindigkeit

des Aktionspotentials über die Oberfläche von Muskelfasern von 400 cm/s (Moritani *et al.*, 2005) eine Dauer für diese Vorgänge von 9 ms berechnet und diskutiert. Diese Zeitdauer entspricht ungefähr den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Differenzen zwischen den EMD-Werten aus dem *in situ* Experiment und der Simulation.

4.1.8 Ermüdungseffekte

Es wurde die Ermüdung des *M. gastrocnemius*, des *M. plantaris* sowie des *M. soleus* untersucht. Der fast ausschließlich aus Typ-I-Fasern bestehende Schollenmuskel war im Vergleich zu den beiden anderen Muskeln, welche vorrangig Typ-II-Fasern enthalten, sehr viel beständiger gegenüber Ermüdung. Dies ist im Einklang mit zahlreichen Lehrbüchern (Weineck, 2004; Schmidt *et al.*, 2005; Wick *et al.*, 2005; Mutschler *et al.*, 2007; Faller & Schünke, 2012) oder Zeitschriftenpublikationen (Edstrom & Kugelberg, 1968; Burke *et al.*, 1973; Fitts, 1994; Cairns & Dulhunty, 1995; Stephenson *et al.*, 1998; Nagaraj *et al.*, 2000; Allen *et al.*, 2008). Die Reduzierung der aktiven Kraft betrug beim *M. soleus* im Mittel 0,9%/s. Im Vergleich dazu nahm die aktive Kraft beim *M. gastrocnemius* um durchschnittlich 7,7%/s und beim *M. plantaris* im Schnitt um 16,6%/s ab.

Entgegen der Annahme, dass muskuläre Ermüdungseffekte anhand exponentieller Funktionen beschrieben werden, konnten die ermittelten Verläufe der Kraftabnahme bei einer Stimulationsdauer von maximal 6 Sekunden mit linearen Funktionen charakterisiert werden. Dies ist in Übereinstimmung mit Böhl *et al.* (2009), der mittels Finite-Elemente-Methode einen Ansatz zur Charakterisierung von muskulären Ermüdungseffekten darstellte. Ein mit diesem Modell simulierter Kraft-Zeit Verlauf des *M. soleus* verhielt sich annähernd linear und konnte anhand experimenteller Daten von Ochs *et al.* (1977) validiert werden. Eine weitere Arbeit, in der ein nahezu lineares Verhalten der Kraft über die Stimulationsdauer von insgesamt 40 s detektiert wurde, ist von Cairns *et al.* (2007) veröffentlicht worden. Die von diesen Autoren durchgeführten Experimente erfolgten mit Präparaten des *M. soleus* der Maus. Des Weiteren ist von Herrn Dr. Olaf Till (unveröffentlichtes Ergebnis sowie persönliche Mitteilung, 27.05.2015) ein Kraft-Zeit Verlauf bekannt, welcher unter isometrischen Bedingungen mit einem *M. gastrocnemius medialis* der Ratte vollzogen wurde. Die Stimulationsdauer betrug bei dieser Kontraktion 2 Sekunden und es wurde eine lineare Kraftreduzierung von rund 11%/s ermittelt. Zusätzlich erfolgte in der vorliegenden Arbeit mit einem *M.*

plantaris eine isometrische Kontraktion mit einer Stimulationsdauer von insgesamt 20 s. Der bei dieser Kontraktion resultierte Verlauf des aktiven Kraftabfalls konnte mit Hilfe einer exponentiellen Funktion wiedergegeben werden. Exponentielle Kraft-Zeit Verläufe wurden ebenso von Cairns *et al.* (2007) für den *M. extensor digitorum longus* der Maus während 20 Sekunden andauernden isometrischen Kontraktionen sowie von Bigland-Ritchie *et al.* (1979) für einen fast 60 Sekunden lang stimulierten humanen *M. adductor pollicis* aufgezeigt. Demnach kann für die Simulation von Kontraktionen mit einer Stimulationsdauer von bis zu 6 Sekunden ein linearer Verlauf für die Kraftreduzierung angenommen werden. Für die Modellsimulation von Kontraktionen, bei denen die Stimulation mehr als 10 Sekunden andauern soll, wird die Implementierung exponentieller Ermüdungsfunktionen empfohlen.

4.2 Erfassen der Oberflächenverformung während der Kontraktion

In dieser Arbeit konnte für unterschiedliche Kontraktionsformen eines *M. soleus* die dreidimensionale Oberflächenverformung simultan mit der damit korrespondierenden Kraftantwort erfasst werden. Hierfür wurden isometrische, isotonische und isokinetische Muskelkontraktionen durchgeführt. Die gewonnen Informationen sind für eine adäquate Validierung von dreidimensionalen Muskelmodellen notwendig. Somit kann geprüft werden, ob in der Simulation zum einen die aktiven beziehungsweise passiven Kräfte richtig erzeugt werden. Zum anderen kann kontrolliert werden, ob das Modell die Geometrie des Muskels während des Kontrahierens korrekt abbildet.

In der Literatur lässt sich dazu eine Veröffentlichung von Stark & Schilling (2010) finden. In deren Arbeit wurde der *M. soleus* der Ratte im relaxierten Zustand sowie während der isometrischen Kontraktion schockgefroren und die innere Architektur dreidimensional rekonstruiert. Die Faszikelverläufe wurden hierfür aus einer Serie von Gefrierschnitten als Linien im Raum dargestellt und analysiert. Somit war es möglich, die Feinarchitektur kontrahierter und nicht kontrahierter Muskelpräparate zu vergleichen. Die Autoren konnten die Geometrie sowie die Muskelkraftentwicklung des *M. soleus* somit nur für zwei diskrete Zustände festhalten und untersuchen. Die geometrische Veränderung des Muskels beim Kontrahieren unter isotonischen beziehungsweise isokinetischen Bedingungen konnte mit der von den Autoren verwendeten Methode nicht beschrieben werden. Zudem muss beachtet werden, dass

das von Stark & Schilling (2010) angewandte Schockfrieren bei relativ großen Muskeln verhältnismäßig lang dauert, bis das Muskelpräparat vollständig durchgefroren ist. In Anbetracht der muskulären Ermüdungseffekte ist die Anwendung dieser Methode lediglich bei sehr kleinen Muskeln denkbar, da der Zustand des Präparates während der Kontraktion und idealerweise während der maximalen Krafterzeugung festgehalten werden sollte. Des Weiteren sind Veröffentlichungen von Tang *et al.* (2007) sowie Böl *et al.* (2011b) bekannt, in denen die Geometrie von aktivierten Muskeln zur Überprüfung des entsprechenden Modells verwendet wurden. Tang *et al.* (2007) erstellten die dreidimensionale Form des *M. gastrocnemius* des Frosches während einer tetanischen Muskelstimulation anhand zweidimensionaler Videoaufzeichnungen aus zwei verschiedenen Perspektiven. Es erfolgte allerdings zum einen keine Differenzierung der unterschiedlichen Muskelgewebearten. Zum anderen wurde die Feinstruktur des Muskels, also zum Beispiel die räumliche Faszikelanordnung oder die Fasertypenverteilung, nicht beachtet. Diese Informationen sind jedoch für die Konstruktion eines realistischen Muskelmodells wesentlich. In der Publikation von Böl *et al.* (2011b) wurde anhand der Finite-Elemente-Methode ein dreidimensionales Modell eines humanen *M. biceps brachii* vorgestellt. Hierfür wurden experimentelle MRT-Daten von verschiedenen Zuständen des Muskels zusammen mit einem Skelettmuskelmodell (Böl *et al.*, 2011a; Ehret *et al.*, 2011) verwendet. Das den Muskel umgebende Gewebe wurde bei der Simulation berücksichtigt. Somit war es zwar möglich, den *M. biceps brachii* innerhalb eines Muskelpaketes zu untersuchen. Allerdings erfolgte keine Messung der aktiven Kraft, welche für die Erstellung sowie Validierung eines Muskelmodells essentiell ist.

Für die Erfassung der Geometrie der gesamten Muskeleoberfläche wurden in der vorliegenden Arbeit vier Sensoren des ARAMIS Kamerasystems verwendet. Dieses System approximiert die lokalen Deformationen auf Oberflächen anhand der Grauwertkorrelation. Daher war es nötig, die Oberfläche des Muskels mit schwarzen und weißen Farbpigmenten zu versehen, so dass sich ein zufälliges Muster (siehe Abbildung 59 II & III) ergab. Das Besprühen des Muskel-Sehnen-Komplexes mit Farbpigmenten hatte keinen Einfluss auf die Muskelkraft. Dies wurde durch eine Reihe von isometrischen Versuchen bei optimaler Länge des Muskels nachgewiesen, bei der die maximale Kraft für differente Stufen der Lackauftragung ermittelt wurde. Die durchschnittliche Abweichung aller hierfür gemessenen Kraftwerte, relativ zum

Mittelwert der hier gemessenen Kräfte, betrug $4,0 \pm 2,5\%$. Des Weiteren fiel die isometrische Kraft bei der Kontraktion mit 100% Lackauftragung um 3,2% größer aus als bei der unbesprühten Kontraktion.

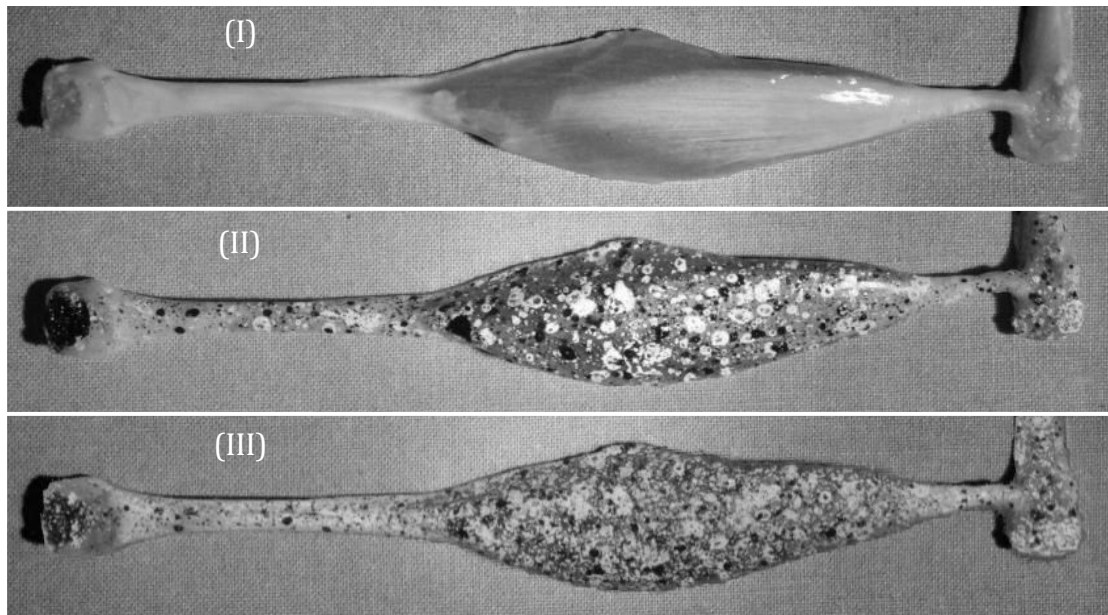


Abbildung 59 *M. soleus* (I) ohne, (II) mit geringer sowie (III) mit viel Kontrastierung, welche für die Bestimmung der lokalen Deformationen auf der Muskeleoberfläche nötig ist (eigene Fotos).

Für eine exakte Validierung von dreidimensionalen Muskelmodellen ist die Differenzierung der Gewebearten des Muskels nötig. Mit der in der vorliegenden Arbeit angewandten Methode konnte die räumliche Differenzierung zwischen Sehnen-, Aponeurosen- und Muskelgewebe für das gesamte Präparat aufgezeigt werden (siehe Abbildung 47). Unterschiedliche Steifigkeiten der verschiedenen Gewebearten des Muskels (Lieber *et al.*, 1991; Scott & Loeb, 1995; Monti *et al.*, 2003; Calvo *et al.*, 2010) führen bei Dehnung des Muskel-Sehnen-Komplexes zu divergierenden Dehnungen auf der Muskeleoberfläche. Dadurch wird die Gewebedifferenzierung ermöglicht. In vorangegangenen Arbeiten wurde die Unterscheidung der Gewebearten des Muskels anhand des Nachverfolgens von auf der Muskeleoberfläche applizierten Markern durchgeführt (Scott & Loeb, 1995; van Bavel *et al.*, 1996; van Donkelaar *et al.*, 1999; Monti *et al.*, 2003). Allerdings konnte mit dieser Methode nur das Verhalten von Teilregionen der Muskeleoberfläche und nicht der gesamten Oberfläche des Muskels rekonstruiert werden. Weiterhin ist die Detektion des Randes zwischen verschiedenen Muskelgewebearten mit der markerbasierten Methode als sehr schwierig einzuschätzen. Mit der in dieser Arbeit beschriebenen methodischen Vorgehensweise konnte die

räumliche Muskelgewebedifferenzierung für die gesamte Oberfläche des *M. soleus* erreicht werden. Dies ermöglicht eine Analyse der Deformationen auf der gesamten Oberfläche des Muskels während aktiver sowie passiver Zustandsänderungen. Mit diesen Informationen ist es möglich, das Verhalten von Aponeurosen beispielsweise während passiver Dehnungen des Muskels oder während aktiver Kontraktionen sehr genau zu untersuchen. Zwar wurde für Aponeurosenengewebe bereits ein anisotropes Verhalten nachgewiesen (Scott & Loeb, 1995; van Donkelaar *et al.*, 1999; Azizi & Roberts, 2009), allerdings wurden sowohl homogene (Trestik & Lieber, 1993; Zuurbier *et al.*, 1994; Maganaris & Paul, 2000b) als auch heterogene Deformationen (van Bavel *et al.*, 1996; Monti *et al.*, 2003) aufgezeigt. Des Weiteren konnte von Azizi & Roberts (2009) für die distale Aponeurose des *M. gastrocnemius lateralis* des Truthuhns belegt werden, dass die Steifigkeit der Sehnenplatte in longitudinaler Richtung eine Abhängigkeit von der transversalen Dehnung besitzt. Daher stellt die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Methode ein geeignetes Verfahren dar, um die Eigenschaften von Aponeurosenengewebe, vor allem bei Muskeln mit einer sehr komplexen Architektur, präzise zu ermitteln. Darüber hinaus kann mit Hilfe des hier angewandten Verfahrens, also die gleichzeitige Aufzeichnung der dreidimensionalen Oberflächenverformung zusammen mit der Muskelkraft, das Verständnis über das Verhalten von kontraktilem und elastischen Muskelkomponenten während des Kontrahierens erweitert werden.

Um die gesamte Muskeleoberfläche erfassen zu können, musste das den *M. soleus* umgebende Gewebe entfernt werden. Dies stellt verglichen mit der Kontraktion eines Muskels in einem Muskelpaket eine quasi unphysiologische Situation dar. Dies generiert möglicherweise eine veränderte Muskelkraftantwort beim Kontrahieren durch die fehlende longitudinale (Huijing *et al.*, 1998; Maas *et al.*, 2001) als auch transversale (Siebert *et al.*, 2014a; Siebert *et al.*, 2014b) Kraftübertragung durch umgebendes Gewebe. Auch ist eine Änderung der dreidimensionalen Muskelgeometrie aufgrund des Fehlens von Zwangsbedingungen zwischen Muskel und seiner Umgebung möglich. Allerdings ist zurzeit noch keine Methode bekannt, mit welcher gleichzeitig die Oberfläche sowie die Kraftantwort von einzelnen Muskeln unter *in vivo* Bedingungen untersucht werden kann. Darüber hinaus wurde ein Großteil der bisherigen Erkenntnisse zur Muskelphysiologie und den Muskeleigenschaften an isolierten Muskelpräparaten bestimmt. Aus diesem Grund ist die Untersuchung der Verformung

und der Muskelkraftentwicklung eines isolierten Muskels ein wesentlicher Schritt für das Gesamtverständnis der Kontraktionsdynamik.

4.3 Bestimmung passiver Gewebeeigenschaften

Um die passiven Gewebeeigenschaften unter Beachtung der Faserorientierung zu bestimmen, wurden mit kubischen Präparaten des *M. soleus* quasistatische Kompressionsversuche durchgeführt. Dabei konnte ein anisotropes Verhalten nachgewiesen werden, was in Übereinstimmung mit der Literatur ist (van Looke *et al.*, 2006, 2008). Bei den in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Ergebnissen wurde aufgezeigt, dass die ermittelte Spannung bei Kompression in Faserrichtung am kleinsten und bei Kompression senkrecht zum Faserverlauf am größten ist. Ein solches Resultat wurde ebenso von Van Looke *et al.* (2006) beschrieben. Deren Experimente wurden auch mit kubischen Probekörpern unter quasistatischen Bedingungen durchgeführt. Allerdings entstammten die Präparate aus Muskeln des Schweines. Aus welchem Muskel die Probekörper geschnitten wurden, ist nicht angegeben. Zudem fehlten von diesen Präparaten einige Informationen, beispielsweise der Zeitpunkt des Todes der Tiere oder die Art der Aufbewahrung im Schlachthof.

Zusätzlich zu den ermittelten Spannungs-Streckungs Kennlinien erfolgte die Erfassung der dreidimensionalen Oberfläche der Präparate jeweils vor und während der maximalen Druckbeanspruchung. In der Folge wurden durch die Arbeitsgruppe um Prof. Dr.-Ing. Markus Böl die Materialparameter für ein numerisches Modell zur Darstellung der passiven Gewebeeigenschaften ermittelt. Dies erfolgte anhand der inversen Finite-Elemente-Methode (iFEM). Bei der Validierung des Modells wurde deutlich, dass die Simulation realitätsnähere Ergebnisse erzeugt, wenn bei der Parametrisierung die Geometrie der Präparate beachtet wird.

Des Weiteren stellt die Anfertigung von akkurat kubischen Probekörpern aus dem Muskelgewebe eine große Herausforderung dar. Um die Qualität der geometrischen Form zu verbessern, sollte das Muskelgewebe beim Schneiden mit einem stabilisierenden Material umgeben sein. Hierfür eignet sich handelsübliches Alginat. Bei der Herstellung von kubischen Präparaten aus dem *M. biceps femoris* vom Schwein (*Sus scrofa domestica*) wurde diese Methode von Böl *et al.* (2014) angewendet. Zudem

konnten Böl *et al.* (2015a) zeigen, dass mit diesem methodischen Vorgehen ebenso akkurate Probekörper aus Sehnen angefertigt werden können. In deren Publikation wurden die Eigenschaften der distalen Sehne des *M. flexor digitorum longus* ermittelt.

Im Gewebe der Skelettmuskulatur kommen neben den Muskelzellen noch verschiedene Bindegewebshüllen (Epi-, Peri- und Endomysium) vor. Diese werden zusammen als extrazelluläre Matrix bezeichnet. Die passiv mechanischen Eigenschaften von Muskelgewebe sind demnach das Resultat der passiven Eigenschaften aller im Muskelgewebe vorkommenden Strukturen. Die mechanische Beschreibung der im Skelettmuskel vorhandenen Bindegewebshüllen sowie die Bestimmung der passiven Eigenschaften auf Muskelfaserebene könnten eine Modellierung von Muskelgewebe ermöglichen, welche die passiven Skelettmuskeleigenschaften präziser charakterisiert.

4.4 Charakterisierung lokaler Eigenschaften von Aponeurosen

Die experimentelle Charakterisierung von Aponeurosen Gewebe des *M. soleus* wurde infolge einer passiven Krafteinwirkung in Höhe von F_{im} des Muskels (Leichsenring *et al.*, 2011) vollzogen. Es wurden die Oberflächendehnungen sowohl in longitudinaler, als auch in transversaler Richtung analysiert. Anhand eines Gewebeklebers wurden kugelförmige Marker auf der Oberfläche des jeweiligen Präparates appliziert. Dieses Vorgehen ist aus verschiedenen Arbeiten bekannt (Zuurbier *et al.*, 1994; van Bavel *et al.*, 1996; van Donkelaar *et al.*, 1999; Azizi & Roberts, 2009). In einer Publikation von van Bavel *et al.* (1996) konnte mittels Rasterelektronenmikroskopie nachgewiesen werden, dass der Durchmesser des verwendeten Klebers auf der Oberfläche bei exakter Handhabung kleiner ist als der Durchmesser des Markers. Somit kann ein systematischer Fehler durch stark verklebte Oberflächen auf den Aponeurosen als vernachlässigbar eingeschätzt werden.

Die proximale Sehne der Muskeln wurde bei den Experimenten mit einer Klemme fixiert. Aufgrund des Auftretens von unphysiologischen Eigenschaften in den Einspannbereichen (Ker, 1981) wurden die Eigenschaften der proximalen Sehne nicht analysiert. Es wurden lediglich die Änderungen der dreidimensionalen Positionen zwischen definierten Markern auf der Aponeurose ausgewertet. Für künftige Untersuchungen mit dem *M. soleus* bietet es sich an, den Wadenbeinknochen (*Os*

fibularis) des Unterschenkels anhand einer geeigneten Einspanntechnik zu arretieren. So könnten die elastischen Eigenschaften von Aponeurosen- und Sehnengewebe, sowie die der Sehnenanbindung an den Knochen ermittelt werden.

Infolge einer passiven Krafteinwirkung in Höhe von F_{im} wurde für die gesamte proximale Aponeurose eine durchschnittliche Längenänderung von $1,9 \pm 0,4$ mm in longitudinaler Richtung ermittelt. Dies entspricht einer mittleren Dehnung von $5,1 \pm 1,5\%$. Dieses Resultat ist in Übereinstimmung mit Ergebnissen aus der Literatur. Van Bavel *et al.* (1996) veröffentlichten nach Messungen am *M. gastrocnemius medialis* der Ratte longitudinale Dehnungen von im Schnitt 1–5%. Eine mittlere Dehnung der gesamten Aponeurose in longitudinaler Richtung wurde von Lieber *et al.* (1991) mit 8% angegeben. Diese Experimente wurden am *M. semitendinosus* des Frosches durchgeführt. Eine Untersuchung des humanen *M. tibialis anterior* ergab eine durchschnittliche Dehnung der Aponeurose von $6,5 \pm 0,6\%$ (Maganaris & Paul, 2000a). Des Weiteren wurde in der vorliegenden Arbeit für die sechs untersuchten *Mm. solei* eine durchschnittliche Dehnung aller serienelastischen Strukturen von $3,6 \pm 0,5\%$ ermittelt. Dieses Resultat bezieht sich auf eine einwirkende Kraft in Höhe von F_{im} . Daher kann die errechnete mittlere Dehnung der gesamten proximalen Aponeurose als realistisch eingeschätzt werden. Um dies genau belegen zu können, müssten die Eigenschaften der proximalen Sehne des Muskels sowie die des distalen Aponeurosen- und Sehnengewebes bestimmt werden. Letzteres stellt aufgrund der Verwachsung des *M. soleus* mit dem *M. gastrocnemius lateralis* allerdings eine große Herausforderung dar.

Weiterhin konnte festgestellt werden, dass die longitudinale Dehnung im proximalen Bereich der proximalen Aponeurose des Muskels deutlich geringer ausfiel als im distalen Bereich. Die prozentuale Dehnung des distalen, also des sehnenfernen Bereichs der Präparate war im Mittel rund 5,4mal größer als die prozentuale Dehnung im sehennahen Bereich. Dies wird anhand der berechneten Steifigkeiten für die beiden Abschnitte der Aponeurose belegt. Der proximale Abschnitt war rund 4,4mal steifer als der distale Bereich. Ein solches heterogene Verhalten für das Gewebe von tierischen oder menschlichen Sehnenplatten konnte durch andere Studien bereits gezeigt werden. So wurde für den *M. gastrocnemius medialis* der Ratte eine Dehnung im sehnenfernen Bereich der proximalen Aponeurose festgestellt, welche im Vergleich zum sehennahen Bereich rund fünfmal größer war (Zuurbier *et al.*, 1994). Eine rund dreimal größere Dehnung im sehnenfernen Bereich der Aponeurose, verglichen mit dem sehennahen

Bereich, zeigten Trestik & Lieber (1993) für den *M. gastrocnemius* des Frosches und Maganaris & Paul (2000b) für den menschlichen *M. tibialis anterior*. Die Morphologie des Gewebes könnte eine mögliche Erklärung für die inhomogene Dehnungsverteilung der proximalen Aponeurose des *M. soleus* sein. Die Autoren Scott & Loeb (1995) stellten für den *M. soleus* der Katze eine Dickenzunahme der Aponeurose von sehnenfern nach sehnennah fest. Eine variierende Aponeurosendicke wurde auch von Zuurbier *et al.* (1994) für den *M. gastrocnemius medialis* der Ratte sowie von Oda *et al.* (2015) für den humanen *M. triceps surae* beschrieben.

Allerdings existieren bezüglich der longitudinalen Oberflächendehnung von Aponeurosen Gewebe infolge passiver Krafteinwirkung differente Aussagen. So wurden auch homogene Dehnungsverteilungen über die gesamte Aponeurose des *M. gastrocnemius medialis* der Ratte von van Bavel *et al.* (1996) beziehungsweise für den Schollenmuskel der Ratte von Monti *et al.* (2003) aufgezeigt. Das methodische Vorgehen, beispielsweise wurden die Eigenschaften der Aponeurose zum einen anhand passiver Dehnungen und zum anderen während der Kontraktion des Muskels bestimmt, sowie die Verwendung von Muskelpräparaten verschiedener Lebewesen könnten in den vorangegangenen Studien die Ursache für die divergenten Resultate sein.

Die für die proximalen Aponeurosen in transversaler Richtung ermittelten Resultate von rund 5-8% entsprechen den veröffentlichten Ergebnissen von van Bavel *et al.* (1996). In deren Arbeit wurde am *M. gastrocnemius medialis* der Ratte nach passiver Muskeldehnung eine Verringerung der Breite der Aponeurosen von 6-9% beschrieben.

Die in der Literatur vorhandenen konträren Resultate bezüglich mechanischer Eigenschaften von Aponeurosen unterstreichen das Naturell von biologischem Gewebe, welches von Spezies zu Spezies beziehungsweise von Muskel zu Muskel verschieden sein kann. Daher müssen bei der Muskelmodellierung die spezifischen Eigenschaften der entsprechenden Präparate beachtet werden, um realitätsnahe Simulationen durchführen zu können.

5 Schlussfolgerungen

Die experimentelle Untersuchung von Skelettmuskulatur hat einerseits das Ziel, bestehende Kenntnisse über die Funktionsweise von Muskeln zu erweitern. Andererseits dienen die ermittelten Muskeleigenschaften als Eingangsdaten für Muskelmodelle und können somit zu realistischen Simulationen beitragen.

Muskelmodelle werden innerhalb der anwendungsbezogenen Forschung in Muskel-Skelett-Modellen verwendet, um zum Beispiel unterschiedliche Bewegungsformen von verschiedenen Organismen zu untersuchen (Full & Ahn, 1995; Pandy, 2001; Piazza & Delp, 2001; Kargo *et al.*, 2002; Murray *et al.*, 2002; Neptune *et al.*, 2009; Wehner *et al.*, 2009). Muskel-Skelett-Modelle können aber auch für klinische Sachverhalte, unter anderem bei der Planung von Operationen (Delp *et al.*, 1990; Holzbaur *et al.*, 2005) oder bei der Entwicklung von Prothesen (Markowitz *et al.*, 2011) eingesetzt werden. Dies unterstreicht die Relevanz valider Muskelmodelle in vielfältigen Forschungsbereichen.

Die Konstruktion von Muskel-Skelett-Modellen erfolgt in Softwarepaketen wie beispielsweise SIMM¹³, LIFEMOD¹⁴ oder ANYBODY¹⁵. Dabei werden je nach Komplexität des Muskel-Skelett-Modells bis zu mehrere hundert Muskelmodelle integriert. Lee *et al.* (2009) erarbeiteten beispielweise ein Modell des menschlichen Oberkörpers mit 814 Hill-Typ Muskeln (siehe Abbildung 60).

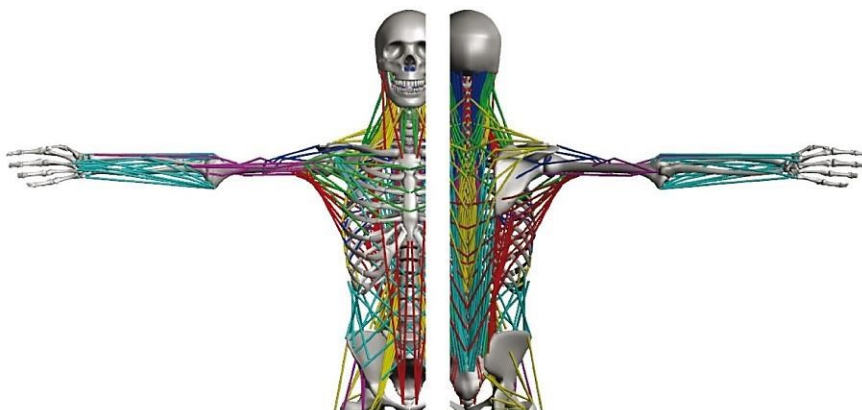


Abbildung 60 Muskel-Skelett-Modell des menschlichen Oberkörpers, in welchem 814 verschiedene Hill-Typ Muskeln als Aktuatoren eingesetzt wurden. Diese Abbildung wurde von Lee *et al.* (2009) publiziert.

¹³ Software for Interactive Musculoskeletal Modeling, MusculoGraphics Inc., www.musculographics.com.

¹⁴ LifeModeler, Inc., www.lifemodeler.com.

¹⁵ AnyBody Modeling System, AnyBody Technology, www.anybodytech.com.

Allerdings werden die in den Muskelmodellen eingesetzten Parameter oft anhand gemittelter Angaben aus der Literatur berechnet. Ein solches Vorgehen wird gewählt, da nicht von allen Muskeln die anatomischen und/oder funktionellen Eigenschaften bekannt sind. Dies liegt einerseits daran, dass die Bestimmung einiger Eigenschaften von humanen Muskelpräparaten aus ethischen Gründen unmöglich ist. Andererseits wurden und werden nicht immer alle für die Modellierung relevanten Eigenschaften des untersuchten Muskelpräparates veröffentlicht. In zahlreichen Publikationen werden nur ausgewählte Sachverhalte beschrieben, so dass die Erstellung eines kompletten Parametersatzes eine große Schwierigkeit darstellt. Um dies zu erreichen, werden bei der Modellierung von Muskel-Skelett-Systemen die Modellparameter häufig aus verschiedenen Veröffentlichungen von zum Teil unterschiedlichen Arbeitsgruppen entnommen. Die Krux hierbei ist, dass sich in der Literatur oft für dieselben Muskeln der gleichen Tiere deutlich voneinander abweichende Resultate finden lassen. Ein Beispiel hierzu sind die Eigenschaften des *M. extensor digitorum longus* der Ratte, welche von K. W. Ranatunga (1982, 1984; 1990) untersucht wurden. So publizierte er zusammen mit P. E. Thomas 1990 eine maximale Spannung für diesen Muskel von $132,0 \pm 9,5 \text{ kN/m}^2$. Acht Jahre vorher veröffentlichte er eine maximale Spannung des *M. extensor digitorum longus* von $201,0 \pm 30,0 \text{ kN/m}^2$. Diese beiden Resultate unterscheiden sich um genau 65,7%. Des Weiteren wurde von K. W. Ranatunga (1984) eine maximale Kontraktionsgeschwindigkeit für den *M. extensor digitorum longus* von $13,0 \pm 1,3 L_{FaL}/s$ ermittelt. In der Publikation von 1990 gab er eine Verkürzungsgeschwindigkeit des Muskels von $20,6 \pm 0,3 L_{FaL}/s$ an, welche sich von dem angegebenen Wert aus dem Jahr 1984 um 63,1% unterscheidet. Da K. W. Ranatunga die Eigenschaften des *M. extensor digitorum longus* in Abhängigkeit von der Temperatur erforschte, soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass alle eben angegebenen Werte bei einer Temperatur von 35 °C bestimmt wurden. Zudem erfolgte keine Änderung des methodischen Vorgehens. Dies verdeutlicht, dass sogar die von einem Autor unter unveränderten Bedingungen ermittelten Eigenschaften eines Muskels von einem Tiermodell enorm voneinander abweichen können. Aufgrund variierender Versuchsbedingungen, zum Beispiel unterschiedliche Präparateure oder ein differentes Prozedere, werden Abweichungen zwischen den Resultaten vermutlich begünstigt.

Ein weiteres Problem bei der Modellierung von Muskulatur besteht in der Verwendung von stark vereinfachten Muskelgeometrien. In vielen Arbeiten wurden symmetrische

Muskelformen mit konstanten Muskelfaserlängen sowie gleichen Fiederungswinkeln verwendet (Hoy *et al.*, 1990; Gielen *et al.*, 2000; Johansson *et al.*, 2000; Lemos *et al.*, 2001; Jenkyn *et al.*, 2002; Yucesoy *et al.*, 2002; Oomens *et al.*, 2003; Teran *et al.*, 2003; Röhrle & Pullan, 2007; Tang *et al.*, 2007; Böl & Reese, 2008). Dass dies nicht der Realität entspricht, konnte durch zahlreiche anatomische Studien belegt werden. So wurde für verschiedene tierische und menschliche Muskeln aufgezeigt, dass sowohl die Faszikellänge (Zuurbier & Huijing, 1993; van Eijden *et al.*, 1997; Gorb & Fischer, 2000; Ward *et al.*, 2009; Stark & Schilling, 2010; Schenk *et al.*, 2013; Hiepe *et al.*, 2014) als auch der Fiederungswinkel (Scott *et al.*, 1993; van Eijden *et al.*, 1997; Gorb & Fischer, 2000; Ward *et al.*, 2009; Stark & Schilling, 2010; Schenk *et al.*, 2013; Hiepe *et al.*, 2014) innerhalb des Präparates variiert. Darüber hinaus konnten Stark & Schilling (2010) für den *M. soleus* der Ratte den Krümmungskoeffizienten der Faszikel bestimmen und somit nachweisen, dass diese im Muskel divergieren. Diese Komponenten, also die Faszikellänge und -krümmung sowie der Fiederungswinkel sind für eine genaue Charakterisierung der Architektur relevant und sollten bei der dreidimensionalen Muskelmodellierung berücksichtigt werden, da die Funktionsweise des Muskels erheblich durch seine Architektur geprägt wird.

Es wird deutlich, dass bei der Entwicklung von komplexen Muskel-Skelett-Modellen die individuellen Eigenschaften der verschiedenen Muskeln nicht immer berücksichtigt werden. Um anhand der Modellierung von ganzen Körpersegmenten realistische Simulationen erzielen zu können, müssen sowohl die reale dreidimensionale Muskelarchitektur als auch die muskelspezifischen Parameter bestimmt und verwendet werden. Fehlt beispielsweise für die Berechnung von Muskeleigenschaften ein bestimmter Wert, so wird für diesen meist eine mittlere Angabe aus der Literatur eingesetzt. Dies kann zu erheblichen Abweichungen führen, wie die folgende Abschätzung verdeutlicht. Soll die maximale Leistung des *M. gastrocnemius* des Kaninchens mit den in dieser Arbeit ermittelten Parametern v_{CCmax} (237,8 mm/s) sowie F_{im} (161,3 N) berechnet werden, wird zusätzlich die Variable *curv* benötigt. Diese nahm in der vorliegenden Arbeit einen Wert von 0,47 an. Fehlt diese nun für die Approximation, würde die Annahme eines mittleren Krümmungsverlaufs erfolgen. Es könnte zum Beispiel der Wert 0,25 für den Parameter *curv* gewählt werden. Sowohl Huxley (1957) als auch Günther (1997) führten ihre Berechnungen mit diesem Wert

durch. Ein solches Vorgehen hätte eine Unterschätzung der maximalen Leistung des *M. gastrocnemius* von genau 27% zur Folge.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte ein umfangreicher Datensatz mit realistischen Eigenschaften unterschiedlicher Muskeln eines Tiermodells erstellt werden. Hierbei wurden in den aktiven und passiven Muskeleigenschaften deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Muskelpräparaten konstatiert. Diese muskelspezifischen Charakteristika besitzen unter anderem für die Modellsimulation von Muskelpaketen eine hohe Relevanz haben. Darüber hinaus bietet der Datensatz die Grundlage für die Konstruktion und Validierung von Muskelmodellen. Dies wird beispielsweise innerhalb des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Projektes „Dreidimensionale Finite-Elemente-Modellierung von Skelettmuskeln: Parameteridentifikation, Simulation und Verifikation“ (SI 841/3-1,2 & BO 3091/4-1,2) anvisiert. Es wurden die aktiven und passiven Hill-Typ Muskelparameter bestimmt. Zudem wurden Eigenschaften untersucht, welche die Produktion der Muskelkraft beeinflussen. Dazu zählen die Abhängigkeit von der Kontraktionsvorgeschichte, Ermüdungseffekte oder das elektromechanische Delay. Es konnte außerdem ein methodisches Vorgehen entwickelt werden, mit dem gleichzeitig die Muskelkraftantwort sowie die dreidimensionale Verformung der Muskeleoberfläche während der Muskelkontraktion aufgezeichnet werden kann. Diese Methode ermöglicht additional die Erfassung von Dehnungsverteilungen auf der Muskeleoberfläche, was eine wesentliche Grundlage für das Verständnis der Kraftweiterleitung im Muskel-Sehnen-Komplex darstellt.

Eine weitere Voraussetzung für die Entwicklung von realistischen 3D-Muskelmodellen ist die Ermittlung der dreidimensionalen Muskelarchitektur. Innerhalb des oben genannten DFG-Projektes wurden die Faszikelverläufe von verschiedenen Unterschenkelmuskeln des Kaninchens unter Verwendung eines manuellen Digitalisierers gemessen. Die Abbildung 61 zeigt die von Dipl.-Sportwiss. Carolin Wick aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Reinhard Blickhan rekonstruierten Verläufe der Muskelfaszikel des *M. gastrocnemius*, des *M. plantaris* sowie des *M. soleus*. Der dargestellte Datensatz stammt von einem linken Unterschenkel eines weiblichen Versuchstieres mit einer Masse von 3,04 kg. Der Datensatz besteht aus insgesamt 1838 Faserbündelverläufen.

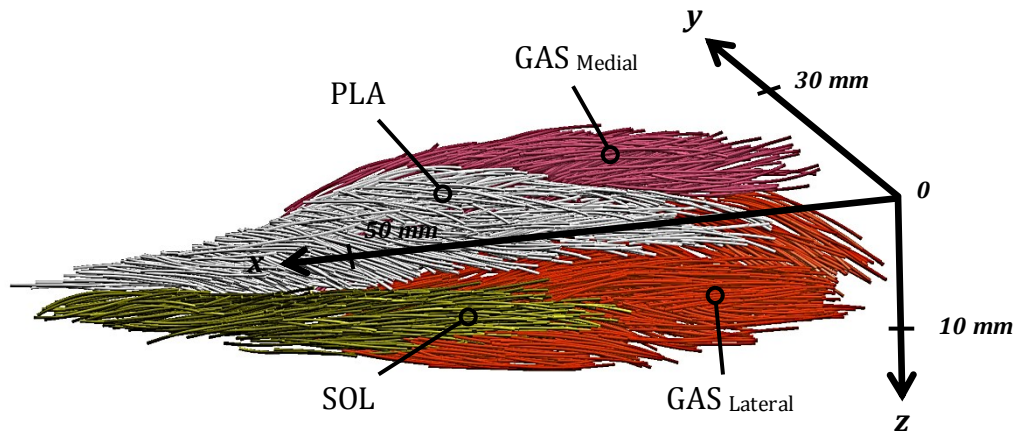


Abbildung 61 Dreidimensional erfasste Faszikelverläufe eines Muskelpaketes, welches aus *M. plantaris* (silber), *M. gastrocnemius medialis* (magenta), *M. gastrocnemius lateralis* (rot) sowie *M. soleus* (grün) besteht. Die Achsenvektoren beschreiben die Lage des Präparates im Koordinatensystem wie folgt: *x* - proximodistale Achse; *y* - anteroposteriore Achse; *z* - mediolaterale Achse. Die *x*-Achse entspricht der KWL des Muskelpaketes und verläuft vom gemittelten Ursprung aller dargestellten Muskeln, welcher sich am distalen Humerus befindet, zum *Calcaneus*. Die experimentelle Bestimmung dieser Faszikelverläufe wurde von Dipl.-Sportwiss. Carolin Wick vollzogen.

In der Abbildung 62 ist die physiologische Lage der rekonstruierten Faszikelverläufe innerhalb der linken hinteren Extremität des *Oryctolagus cuniculus* illustriert.

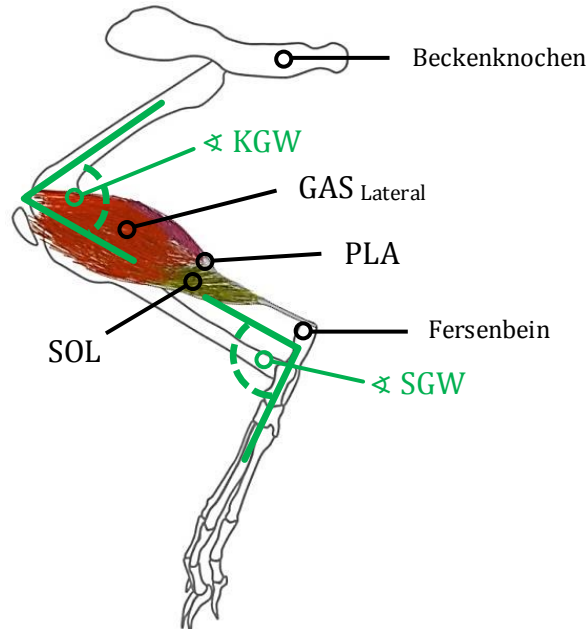


Abbildung 62 Illustration der linken hinteren Extremität des *Oryctolagus cuniculus* mit den in Abbildung 61 dargestellten Faszikelverläufen des *M. gastrocnemius* (rot), des *M. plantaris* (silber) sowie des *M. soleus* (grün) von lateral. Die experimentelle Bestimmung dieser Faszikelverläufe erfolgte bei einem Kniegelenkwinkel von 75,3° und einem Sprunggelenkwinkel von 93,6°.

Die exakte Parametrisierung der dreidimensionalen Muskelgeometrie für verschiedene physiologische Längen sollte bei der Konstruktion und Validierung von Muskelmodellen

einbezogen werden, da diese die Form sowie das mechanische Verhalten des Muskels entscheidend beeinflussen (Gans & de Vree, 1987; Gans & Gaunt, 1991; Lieber & Friden, 2000; Stark & Schilling, 2010). Dies wird dazu beitragen, isolierte Muskeln oder ganze Muskelpakete realistischer zu modellieren. Die Abbildung 63 veranschaulicht einen rekonstruierten Schollenmuskel unter Berücksichtigung der dreidimensionalen Muskeleoberfläche sowie der dreidimensional erfassten Faszikelverläufe.

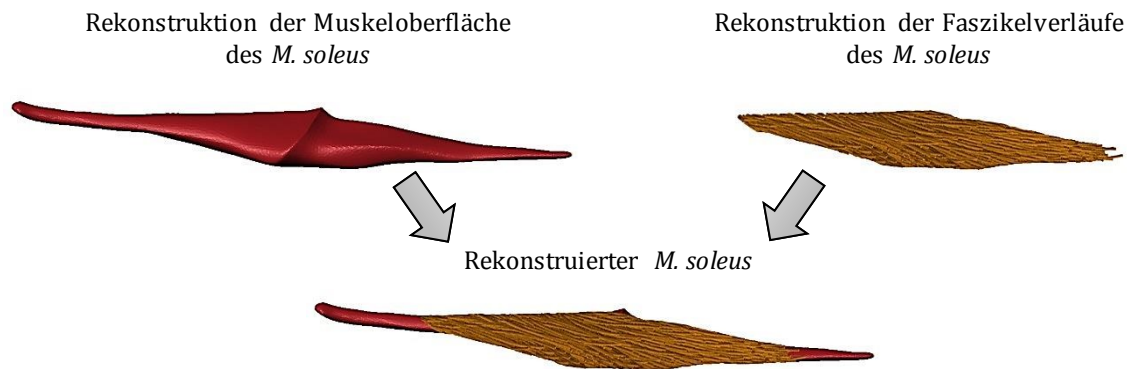


Abbildung 63 Zusammenführung der dreidimensional erfassten Muskeleoberfläche mit den Faszikelverläufe am Beispiel des *M. soleus*.

Neben den mechanischen Eigenschaften und den Architekturmerkmalen des Muskels sollte bei der Entwicklung von dreidimensionalen Muskelmodellen auch die physiologische Kraftübertragung im Muskel-Sehnen-Übergang beachtet werden. Dass sich Aponeurosen während des Kontrahierens enorm deformieren können, wurde von unter anderem Stark (2008) für den *M. soleus* sowie den *M. gastrocnemius medialis* der Ratte dokumentiert. Es können hierbei biaxiale Verformungen der Sehnenplatten mit muskelspezifischem Ausmaß entstehen (van Donkelaar *et al.*, 1999; Stark, 2008; Azizi & Roberts, 2009). Aus diesem Grund wurde im Rahmen des von der DFG geförderten Kooperationsprojektes (SI 841/3-1,2 & BO 3091/4-1,2) die Kraftübertragung für den *M. plantaris* des Kaninchens (*Oryctolagus cuniculus*) untersucht. Es erfolgte die Bestimmung der Oberflächenverformung des Muskels während der isometrischen Kontraktion beziehungsweise bei Dehnung infolge einer passiven Krafteinwirkung bis 10% F_{im} anhand der in Kapitel 2.4.2 vorgestellten Methode. Die in diesem Zusammenhang vollzogenen *in situ* Experimente wurden von mir durchgeführt. Die Präparate wurden von anterior und posterior betrachtet. Für die beiden Zustände (aktive Kontraktion bei L_{opt} & passive Dehnung) konnte ein unterschiedliches Dehnungsverhalten auf der Oberfläche des Muskels festgestellt werden. So wurden

beispielsweise für die proximale Aponeurose während der aktiven Muskelkraftentwicklung Oberflächendehnungen von bis zu 38,1% detektiert. Die Areale, in denen mehr Deformation auftrat, lagen am Rand der Sehnenplatte (siehe Abbildung 64 I). Bei passiver Dehnung des *M. plantaris* aufgrund einer longitudinal induzierten Kraft ($F_{pass} \leq 10\% F_{im}$) entstanden Dehnungen von bis zu 5,0%, welche sich vorrangig in der Mitte des distalen Bereichs der proximalen Aponeurose ausprägten (siehe Abbildung 64 II). Es wird deutlich, dass sowohl die Größenordnung, als auch der Bereich der maximalen Dehnungen auf der Oberfläche der proximalen Aponeurose von der Art der Zustandsänderung des Muskels abhängig sind. Eine ausführliche Beschreibung der Experimente sowie die vollständige Darstellung der ermittelten Ergebnisse wurde bereits veröffentlicht (Böl *et al.*, 2015b).

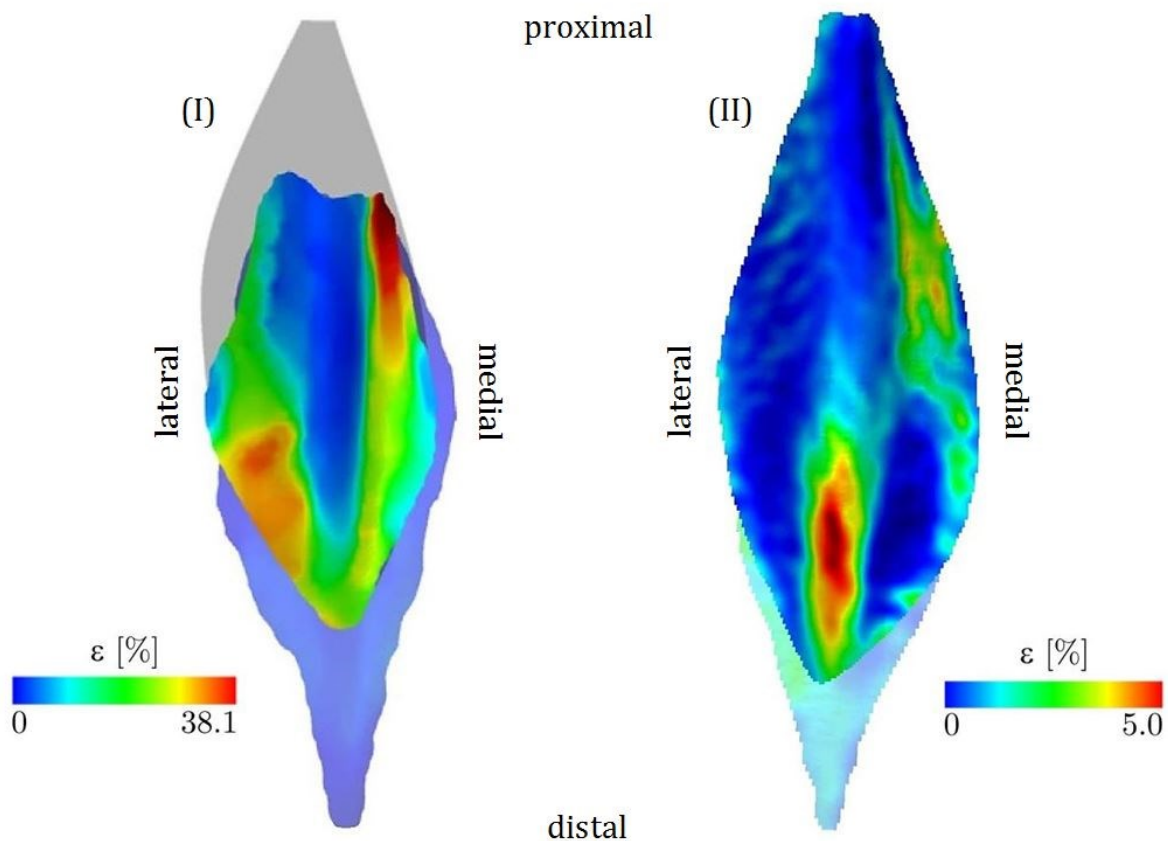


Abbildung 64 Oberflächenverformung der proximalen Aponeurose des *M. plantaris* während (I) einer isometrischen Kontraktion bei L_{opt} bzw. (II) einer passiven Dehnung ($F_{pass} \leq 10\% F_{im}$). Dargestellt ist jeweils die Betrachtung von anterior. Es ergaben sich für beide Zustände unterschiedlich starke Deformationen auf der Oberfläche der Sehnenplatte. Sowohl die Größenordnung der maximalen Dehnung, als auch der Bereich mit der meisten Oberflächenverformung waren zwischen beiden Zuständen unterschiedlich. Zu beachten ist, dass die graue Fläche in (I) kein Messergebnis darstellt. Dieser Bereich konnte während des Experimentes nicht erfasst werden, da er durch angrenzendes Gewebe verdeckt war. Diese modifizierten Abbildungen stammen aus Böl *et al.* (2015b).

Darüber hinaus konnte für den *M. plantaris* des Kaninchens eine bemerkenswerte Anatomie diagnostiziert werden. Dieser einbäuchige Muskel besitzt zwei Kompartimente. Innerhalb des einfach gefiederten Muskelbauches existiert ein zusätzliches zweifach gefiedertes Kompartiment. Dieses entspringt an einer segelförmigen Struktur der proximalen Aponeurose, welche im Muskelinneren liegt. Die distale Sehnenplatte weist ebenso eine innere Struktur auf. Diese ist röhrenförmig, so dass die Faszikel des bipennaten inneren Kompartiments darin münden und ansetzen können. Eine darüber hinaus durchgeführte Untersuchung der Faszikellängen des *M. plantaris* ergab, dass die im inneren Muskelkompartiment vorkommenden Faszikel kürzer waren als die Faszikel im äußeren Bereich des Muskels. Die Funktion dieser komplexen Architektur des *M. plantaris* ist bisher nicht vollständig verstanden. Hier sollen Modellsimulationen helfen, die aufgabenspezifische Interaktion der beiden Muskelkompartimente während des Kontrahierens zu deuten. Diese Resultate zur Kraftübertragung des *M. plantaris* unterstreichen die Notwendigkeit der experimentellen Untersuchung aller für eine realistische Modellierung relevanten Charakteristika des entsprechenden Muskels. Nur so kann mit Hilfe der 3D-Modellierung eine mathematische Beschreibung von Skelettmuskeln erzeugt werden, die eine adäquate Simulation von physiologischen Muskelfunktionen ermöglicht.

Die Muskelkraftentwicklung ist von zahlreichen Faktoren abhängig. Bei isolierten Muskeln denkt man in diesem Zusammenhang sofort an Parameter wie beispielsweise Kontraktionsgeschwindigkeit, Muskellänge oder Aktivierung. Allerdings liegen die meisten Muskeln im physiologischen Zustand nicht isoliert vor, sondern sind umgeben von anderen Muskeln, Knochen, Blutgefäßen, Nerven oder Gewebe. Somit kommt es zur Interaktion der Muskulatur mit angrenzenden Strukturen. Während der Kontraktion eines Muskels erfolgt zum Beispiel die Verformung seiner Oberfläche. Dabei können transversale Kräfte auf anliegende Muskeln wirken. Bei synergistisch arbeitenden Muskeln entsteht somit eine wechselseitige Beeinflussung während der Muskelkraftentwicklung. Aktuelle Arbeiten von Siebert *et al.* (2014a; 2014b) konnten zeigen, dass infolge einer künstlich applizierten Kompression des stimulierten *M. gastrocnemius medialis* der Ratte eine reduzierte Kraft generiert wird. Des Weiteren ist bekannt, dass benachbarte Muskeln durch Bindegewebsstrukturen miteinander verbunden sind. Folglich entsteht bei Muskellängenänderung eine Kraftwirkung zwischen den Muskeln in longitudinaler Richtung (Huijing & Baan, 2001; Maas *et al.*,

2001; Yucesoy *et al.*, 2006). An dieser Stelle wäre die Quantifizierung der Beeinflussung des den Muskel umgebenden Gewebes auf seine Kraftentwicklung interessant. Diesbezüglich könnte die dreidimensionale Modellierung von funktionellen Muskelpaketen weiterhelfen. Diese erfordert in einem ersten Schritt die Bestimmung der individuellen Eigenschaften sowie der genauen Architektur der verschiedenen Muskeln des Paketes im isolierten Zustand. Hierfür können die in der vorliegenden Arbeit erläuterten Methoden angewendet werden. Darauf müsste die Untersuchung des gesamten Muskelpaketes unter Beibehaltung des methodischen Vorgehens folgen. Zusätzlich wären noch zwei Erweiterungen nötig. Zum einen müsste die longitudinale Kraftübertragung unter Erhalt aller intermuskulären Verbindungen zwischen den Muskeln des Muskelpaketes experimentell bestimmt werden. Solche Untersuchungen wurden zum Beispiel von Huijing & Baan (2001), Maas *et al.* (2001) oder Yucesoy *et al.* (2003) durchgeführt. Zum anderen ist das Messen lokaler Drucke zwischen benachbarten Muskeln des Muskelpaketes sinnvoll, um diese später mit simulierten Ergebnissen vergleichen zu können. In einem zweiten Schritt wird das validierte Muskelpaketmodell in ein Muskel-Skelett-System eingearbeitet. Hierfür benötigt die realistische Modellierung eine genaue Beschreibung aller biologischen Strukturen (Knochen, Knorpel, Sehnen oder Bänder), mit welchen das Muskelpaketmodell interagiert. Folglich wäre die Überprüfung der anhand eines komplexen Muskel-Skelett-Modells erzeugten Bewegungen nötig. Hierfür müssten die realen Bewegungen des Kaninchens analysiert werden, was beispielsweise mit einer Hochgeschwindigkeits-Röntgenvideoanlage erreicht werden kann. Eine solche Anlage ermöglicht die exakte Untersuchung der Bewegungen des Skeletts, wie es verschiedene Publikationen aus der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Martin S. Fischer vom Institut für Spezielle Zoologie und Evolutionsbiologie mit Phyletischem Museum der Friedrich-Schiller-Universität Jena zeigen (Stefen *et al.*, 2011; Nyakatura & Andrada, 2014; Ogihara *et al.*, 2014).

Mit einem validierten Muskel-Skelett-System könnte schließlich versucht werden, funktionelle sowie anatomische Fragen zu beantworten. Dies kann zu neuen Erkenntnissen und somit zu einem verbesserten Verständnis über Muskelpackungen, dreidimensionale Kraftentwicklung oder Interaktion des Muskels mit seinem umgebenden Gewebe verhelfen.

6 Verzeichnisse

6.1 Literaturverzeichnis

- Abbott BC & Aubert XM. (1952). The force exerted by active striated muscle during and after change of length. *J Physiol* 117, 77-86.
- Abbott BC & Wilkie DR. (1953). The relation between velocity of shortening and the tension-length curve of skeletal muscle. *J Physiol* 120, 214-223.
- Ahn AN & Full RJ. (2002). A motor and a brake: two leg extensor muscles acting at the same joint manage energy differently in a running insect. *J Exp Biol* 205, 379-389.
- Allen DG. (2001). Eccentric muscle damage: mechanisms of early reduction of force. *Acta Physiol Scand* 171, 311-319.
- Allen DG, Lamb GD & Westerblad H. (2008). Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiological reviews* 88, 287-332.
- Almeida-Silveira MI, Perot C, Pousson M & Goubel F. (1994). Effects of stretch-shortening cycle training on mechanical properties and fibre type transition in the rat soleus muscle. *Pflugers Archiv : European journal of physiology* 427, 289-294.
- Askew GN & Marsh RL. (1997). The effects of length trajectory on the mechanical power output of mouse skeletal muscles. *J Exp Biol* 200, 3119-3131.
- Askew GN & Marsh RL. (1998). Optimal shortening velocity (V/V_{max}) of skeletal muscle during cyclical contractions: length-force effects and velocity-dependent activation and deactivation. *J Exp Biol* 201, 1527-1540.
- Asmussen G & Maréchal G. (1989). Maximal shortening velocities, isomyosins and fibre types in soleus muscle of mice, rats and guinea-pigs. *J Physiol* 416, 245-254.
- Au Y. (2004). The muscle ultrastructure: a structural perspective of the sarcomere. *Cell Mol Life Sci* 61, 3016-3033.

- Azizi E, Halenda GM & Roberts TJ. (2009). Mechanical properties of the gastrocnemius aponeurosis in wild turkeys. *Integr Comp Biol* 49, 51-58.
- Azizi E & Roberts TJ. (2009). Biaxial strain and variable stiffness in aponeuroses. *J Physiol* 587, 4309-4318.
- Baratta R, Ichie M, Hwang S & Solomonow M. (1989). Method for studying muscle properties under orderly stimulated motor units with tripolar nerve cuff electrode. *J Biomed Eng* 11, 141-147.
- Barclay CJ. (1996). Mechanical efficiency and fatigue of fast and slow muscles of the mouse. *J Physiol* 497 (Pt 3), 781-794.
- Baskin RJ & Paolini P. (1964). Volume Change accompanying Passive Stretch of Frog Muscle. *Nature* 204, 694-695.
- Bennett AF. (1984). Thermal dependence of muscle function. *Am J Physiol* 247, R217-229.
- Bennett AF. (1985). Temperature and muscle. *J Exp Biol* 115, 333-344.
- Bensley BA & Craigie EH. (1948). *Bensley's Practical anatomy of the rabbit : an elementary laboratory text-book in mammalian anatomy*. Blakiston, Philadelphia.
- Besier TF, Lloyd DG & Ackland TR. (2003). Muscle activation strategies at the knee during running and cutting maneuvers. *Med Sci Sports Exerc* 35, 119-127.
- Biewener AA & Gillis GB. (1999). Dynamics of muscle function during locomotion: accommodating variable conditions. *J Exp Biol* 202, 3387-3396.
- Biewener AA, McGowan C, Card GM & Baudinette RV. (2004). Dynamics of leg muscle function in tammar wallabies (*M. eugenii*) during level versus incline hopping. *J Exp Biol* 207, 211-223.
- Bigland-Ritchie B, Jones DA & Woods JJ. (1979). Excitation frequency and muscle fatigue: electrical responses during human voluntary and stimulated contractions. *Exp Neurol* 64, 414-427.

- Blemker SS, Asakawa DS, Gold GE & Delp SL. (2007). Image-based musculoskeletal modeling: applications, advances, and future opportunities. *J Magn Reson Imaging* 25, 441-451.
- Blix M. (1892). Die Länge und die Spannung des Muskels. *Skandinavisches Archiv Für Physiologie* 3, 295-318.
- Böl M, Ehret AE, Leichsenring K & Ernst M. (2015a). Tissue-scale anisotropy and compressibility of tendon in semi-confined compression tests. *J Biomech* 48, 1092-1098.
- Böl M, Ehret AE, Leichsenring K, Weichert C & Kruse R. (2014). On the anisotropy of skeletal muscle tissue under compression. *Acta Biomater* 10, 3225-3234.
- Böl M, Kruse R, Ehret AE, Leichsenring K & Siebert T. (2012). Compressive properties of passive skeletal muscle-the impact of precise sample geometry on parameter identification in inverse finite element analysis. *J Biomech* 45, 2673-2679.
- Böl M, Leichsenring K, Ernst M, Wick C, Blickhan R & Siebert T. (2015b). Novel microstructural findings in M. plantaris and their impact during active and passive loading at the macro level. *J Mech Behav Biomed Mater* 51, 25-39.
- Böl M, Leichsenring K, Weichert C, Sturmat M, Schenk P, Blickhan R & Siebert T. (2013). Three-dimensional surface geometries of the rabbit soleus muscle during contraction: input for biomechanical modelling and its validation. *Biomech Model Mechanobiol* 12, 1205-1220.
- Böl M, Pipetz A & Reese S. (2009). Finite element model for the simulation of skeletal muscle fatigue. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik* 40, 5-12.
- Böl M & Reese S. (2008). Micromechanical modelling of skeletal muscles based on the finite element method. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 11, 489-504.
- Böl M, Stark H & Schilling N. (2011a). On a phenomenological model for fatigue effects in skeletal muscles. *J Theor Biol* 281, 122-132.
- Böl M, Sturmat M, Weichert C & Kober C. (2011b). A new approach for the validation of skeletal muscle modelling using MRI data. *Comput Mech* 47, 591-601.

- Bottinelli R, Canepari M, Pellegrino MA & Reggiani C. (1996). Force-velocity properties of human skeletal muscle fibres: myosin heavy chain isoform and temperature dependence. *J Physiol* 495 (Pt 2), 573-586.
- Brooks SV, Faulkner JA & McCubrey DA. (1990). Power outputs of slow and fast skeletal muscles of mice. *Journal of Applied Physiology* 68, 1282-1285.
- Brown IE, Cheng EJ & Loeb GE. (1999). Measured and modeled properties of mammalian skeletal muscle. II. The effects of stimulus frequency on force-length and force-velocity relationships. *J Muscle Res Cell Motil* 20, 627-643.
- Brown IE, Scott SH & Loeb GE. (1996). Mechanics of feline soleus: II. Design and validation of a mathematical model. *J Muscle Res Cell Motil* 17, 221-233.
- Buller AJ, Kean CJ & Ranatunga KW. (1987). Transformation of contraction speed in muscle following cross-reinnervation; dependence on muscle size. *J Muscle Res Cell Motil* 8, 504-516.
- Buller AJ, Kean CJ, Ranatunga KW & Smith JM. (1984). Temperature dependence of isometric contractions of cat fast and slow skeletal muscles. *J Physiol* 355, 25-31.
- Burke RE, Levine DN, Tsairis P & Zajac FE, 3rd. (1973). Physiological types and histochemical profiles in motor units of the cat gastrocnemius. *J Physiol* 234, 723-748.
- Burkholder TJ, Fingado B, Baron S & Lieber RL. (1994). Relationship between muscle fiber types and sizes and muscle architectural properties in the mouse hindlimb. *Journal of morphology* 221, 177-190.
- Cairns SP, Chin ER & Renaud JM. (2007). Stimulation pulse characteristics and electrode configuration determine site of excitation in isolated mammalian skeletal muscle: implications for fatigue. *Journal of Applied Physiology* 103, 359-368.
- Cairns SP & Dulhunty AF. (1995). High-frequency fatigue in rat skeletal muscle: role of extracellular ion concentrations. *Muscle Nerve* 18, 890-898.

- Calvo B, Ramirez A, Alonso A, Grasa J, Soteras F, Osta R & Munoz MJ. (2010). Passive nonlinear elastic behaviour of skeletal muscle: experimental results and model formulation. *J Biomech* 43, 318-325.
- Carlson FD & Wilkie DR. (1974). *Muscle physiology*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs.
- Cavanagh PR & Komi PV. (1979). Electromechanical delay in human skeletal muscle under concentric and eccentric contractions. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 42, 159-163.
- Chang CY, Rupp JD, Kikuchi N & Schneider LW. (2008). Development of a finite element model to study the effects of muscle forces on knee-thigh-hip injuries in frontal crashes. *Stapp Car Crash J* 52, 475-504.
- Chu TC, Ranson WF & Sutton MA. (1985). Applications of digital-image-correlation techniques to experimental mechanics. *Experimental Mechanics* 25, 232-244.
- Close R. (1964). Dynamic Properties of Fast and Slow Skeletal Muscles of the Rat during Development. *J Physiol* 173, 74-95.
- Close RI. (1972). Dynamic properties of mammalian skeletal muscles. *Physiological reviews* 52, 129-197.
- Cook CS & McDonagh MJ. (1995). Force responses to controlled stretches of electrically stimulated human muscle-tendon complex. *Exp Physiol* 80, 477-490.
- Cooper KE, Cranston WI & Honour AJ. (1965). Effects of intraventricular and intrahypothalamic injection of noradrenaline and 5-HT on body temperature in conscious rabbits. *J Physiol* 181, 852-864.
- Corcos DM, Gottlieb GL, Latash ML, Almeida GL & Agarwal GC. (1992). Electromechanical delay: An experimental artifact. *J Electromyogr Kinesiol* 2, 59-68.
- Corona BT, Rouviere C, Hamilton SL & Ingalls CP. (2008). Eccentric contractions do not induce rhabdomyolysis in malignant hyperthermia susceptible mice. *Journal of Applied Physiology* 105, 1542-1553.

- Crabb ED. (1931). *Principles of functional anatomy of the rabbit*. P. Blakiston's Son & Co, Philadelphia.
- Curtin NA, Gardner-Medwin AR & Woledge RC. (1998). Predictions of the time course of force and power output by dogfish white muscle fibres during brief tetani. *J Exp Biol* 201, 103-114.
- de Haan A, Jones DA & Sargeant AJ. (1989). Changes in velocity of shortening, power output and relaxation rate during fatigue of rat medial gastrocnemius muscle. *Pflugers Archiv : European journal of physiology* 413, 422-428.
- De Ruiter CJ, De Haan A, Jones DA & Sargeant AJ. (1998). Shortening-induced force depression in human adductor pollicis muscle. *J Physiol* 507 (Pt 2), 583-591.
- Defrate LE, van der Ven A, Boyer PJ, Gill TJ & Li G. (2006). The measurement of the variation in the surface strains of Achilles tendon grafts using imaging techniques. *J Biomech* 39, 399-405.
- Delp SL, Loan JP, Hoy MG, Zajac FE, Topp EL & Rosen JM. (1990). An interactive graphics-based model of the lower extremity to study orthopaedic surgical procedures. *IEEE Trans Biomed Eng* 37, 757-767.
- Dickinson MH, Farley CT, Full RJ, Koehl MA, Kram R & Lehman S. (2000). How animals move: an integrative view. *Science* 288, 100-106.
- Edman KA. (1975). Mechanical deactivation induced by active shortening in isolated muscle fibres of the frog. *J Physiol* 246, 255-275.
- Edman KA. (1996). Fatigue vs. shortening-induced deactivation in striated muscle. *Acta Physiol Scand* 156, 183-192.
- Edman KA, Elzinga G & Noble MI. (1978). Enhancement of mechanical performance by stretch during tetanic contractions of vertebrate skeletal muscle fibres. *J Physiol* 281, 139-155.
- Edman KA, Elzinga G & Noble MI. (1982). Residual force enhancement after stretch of contracting frog single muscle fibers. *J Gen Physiol* 80, 769-784.

- Edman KA & Tsuchiya T. (1996). Strain of passive elements during force enhancement by stretch in frog muscle fibres. *J Physiol* 490 (Pt 1), 191-205.
- Edstrom L & Kugelberg E. (1968). Histochemical composition, distribution of fibres and fatiguability of single motor units. Anterior tibial muscle of the rat. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 31, 424-433.
- Ehret AE, Böl M & Itskov M. (2011). A continuum constitutive model for the active behaviour of skeletal muscle. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids* 59, 625-636.
- Eng CM, Smallwood LH, Rainiero MP, Lahey M, Ward SR & Lieber RL. (2008). Scaling of muscle architecture and fiber types in the rat hindlimb. *J Exp Biol* 211, 2336-2345.
- Enoka RM. (2008). *Neuromechanics of human movement*. Human Kinetics, Champaign.
- Epstein M & Herzog W. (1998). *Theoretical Models of Skeletal Muscle*. John Wiley & Sons, Chichester.
- Ettema GJ & Huijing PA. (1989). Properties of the tendinous structures and series elastic component of EDL muscle-tendon complex of the rat. *J Biomech* 22, 1209-1215.
- Ettema GJ & Huijing PA. (1994). Effects of distribution of muscle fiber length on active length-force characteristics of rat gastrocnemius medialis. *Anat Rec* 239, 414-420.
- Faller A & Schünke M. (2012). *Der Körper des Menschen: Einführung in Bau und Funktion*. Thieme, Stuttgart.
- Fanghänel J, Gedrange T & Proff P. (2006). The face-physiognomic expressiveness and human identity. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger* 188, 261-266.
- Fitts RH. (1994). Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiological reviews* 74, 49-94.
- Ford LE, Huxley AF & Simmons RM. (1977). Tension responses to sudden length change in stimulated frog muscle fibres near slack length. *J Physiol* 269, 441-515.

- Foulks JG & Perry FA. (1966). The time course of early changes in the rate of tension development in electrically-stimulated frog toe muscle: effects of muscle length, temperature and twitch-potentiators. *J Physiol* 185, 355-381.
- Full R & Ahn A. (1995). Static forces and moments generated in the insect leg: comparison of a three-dimensional musculo-skeletal computer model with experimental measurements. *J Exp Biol* 198, 1285-1298.
- Gabaldón AM, Nelson FE & Roberts TJ. (2008). Relative shortening velocity in locomotor muscles: turkey ankle extensors operate at low V/V_{max} . *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 294, R200-R210.
- Gans C & Bock WJ. (1965). The functional significance of muscle architecture--a theoretical analysis. *Ergeb Anat Entwicklungsgesch* 38, 115-142.
- Gans C & de Vree F. (1987). Functional bases of fiber length and angulation in muscle. *Journal of morphology* 192, 63-85.
- Gans C & Gaunt AS. (1991). Muscle architecture in relation to function. *J Biomech* 24 Suppl 1, 53-65.
- Gareis H, Solomonow M, Baratta R, Best R & D'Ambrosia R. (1992). The isometric length-force models of nine different skeletal muscles. *J Biomech* 25, 903-916.
- Gielen AWJ, Oomens CWJ, Bovendeerd PHM, Arts T & Janssen JD. (2000). A Finite Element Approach for Skeletal Muscle using a Distributed Moment Model of Contraction. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 3, 231-244.
- Gilliver SF, Degens H, Rittweger J, Sargeant AJ & Jones DA. (2009). Variation in the determinants of power of chemically skinned human muscle fibres. *Exp Physiol* 94, 1070-1078.
- Gorb SN & Fischer MS. (2000). Three-dimensional analysis of the arrangement and length distribution of fascicles in the triceps muscle of Galea musteloides (Rodentia, Cavimorpha). *Zoomorphology* 120, 91-97.
- Gordon AM, Huxley AF & Julian FJ. (1966). The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *J Physiol* 184, 170-192.

- Granzier HL & Pollack GH. (1989). Effect of active pre-shortening on isometric and isotonic performance of single frog muscle fibres. *J Physiol* 415, 299-327.
- Gray SD & Renkin EM. (1978). Microvascular supply in relation to fiber metabolic type in mixed skeletal muscles of rabbits. *Microvascular Research* 16, 406-425.
- Grosset JF, Mora I, Lambertz D & Perot C. (2005). Age-related changes in twitch properties of plantar flexor muscles in prepubertal children. *Pediatr Res* 58, 966-970.
- Grosset JF, Piscione J, Lambertz D & Perot C. (2009). Paired changes in electromechanical delay and musculo-tendinous stiffness after endurance or plyometric training. *Eur J Appl Physiol* 105, 131-139.
- Günther M. (1997). *Computersimulation zur Synthetisierung des muskulär erzeugten menschlichen Gehens unter Verwendung eines biomechanischen Mehrkörpermodells*. Dissertation. Tübingen: Eberhard-Karls-Universität.
- Hahn D, Seiberl W, Schmidt S, Schweizer K & Schwirtz A. (2010). Evidence of residual force enhancement for multi-joint leg extension. *J Biomech* 43, 1503-1508.
- Hämäläinen N & Pette D. (1993). The histochemical profiles of fast fiber types IIB, IID, and IIA in skeletal muscles of mouse, rat, and rabbit. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 41, 733-743.
- Hanson J & Huxley HE. (1953). Structural Basis of the Cross-Striations in Muscle. *Nature* 172, 530-532.
- He ZH, Bottinelli R, Pellegrino MA, Ferenczi MA & Reggiani C. (2000). ATP consumption and efficiency of human single muscle fibers with different myosin isoform composition. *Biophys J* 79, 945-961.
- Heemskerk AM, Sinha TK, Wilson KJ, Ding Z & Damon BM. (2009). Quantitative assessment of DTI-based muscle fiber tracking and optimal tracking parameters. *Magn Reson Med* 61, 467-472.

- Heemskerk AM, Strijkers GJ, Vilanova A, Drost MR & Nicolay K. (2005). Determination of mouse skeletal muscle architecture using three-dimensional diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med* 53, 1333-1340.
- Henk M. (2009). Motoren des Lebens, die neue Biologie der Muskeln. *GEO* 7, 92-108.
- Henneman E, Somjen G & Carpenter DO. (1965). Functional Significance of Cell Size in Spinal Motoneurons. *J Neurophysiol* 28, 560-580.
- Herzog W. (2004a). Determinants of muscle strength. *Muscle Strength*, 45-82.
- Herzog W. (2004b). History dependence of skeletal muscle force production: implications for movement control. *Hum Mov Sci* 23, 591-604.
- Herzog W. (2008). Mechanical Properties and Performance in Skeletal Muscles. In *Biomechanics in Sport*, pp. 21-32. Blackwell Science Ltd.
- Herzog W, Kamal S & Clarke HD. (1992). Myofilament lengths of cat skeletal muscle: theoretical considerations and functional implications. *J Biomech* 25, 945-948.
- Herzog W & Leonard TR. (1997). Depression of cat soleus-forces following isokinetic shortening. *J Biomech* 30, 865-872.
- Herzog W & Leonard TR. (2002). Force enhancement following stretching of skeletal muscle: a new mechanism. *J Exp Biol* 205, 1275-1283.
- Herzog W & Leonard TR. (2005). The role of passive structures in force enhancement of skeletal muscles following active stretch. *J Biomech* 38, 409-415.
- Herzog W, Leonard TR, Joumaa V & Mehta A. (2008). Mysteries of muscle contraction. *J Appl Biomech* 24, 1-13.
- Heslinga JW & Huijing PA. (1990). Effects of growth on architecture and functional characteristics of adult rat gastrocnemius muscle. *J Morphol* 206, 119-132.
- Hiepe P, Herrmann KH, Gullmar D, Ros C, Siebert T, Blickhan R, Hahn K & Reichenbach JR. (2014). Fast low-angle shot diffusion tensor imaging with stimulated echo encoding in the muscle of rabbit shank. *NMR Biomed* 27, 146-157.

- Higham TE & Nelson FE. (2008). The integration of lateral gastrocnemius muscle function and kinematics in running turkeys. *Zoology (Jena)* 111, 483-493.
- Hill AV. (1938). The Heat of Shortening and the Dynamic Constants of Muscle. *Proceedings of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences* 126, 136-195.
- Hill AV. (1949). The Onset of Contraction. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 136, 242-254.
- Hof AL. (1990). Effects of Muscle Elasticity in Walking and Running. In *Multiple Muscle Systems*, ed. Winters JM & Woo SLY, pp. 591-607. Springer New York.
- Holzbaur KR, Murray WM & Delp SL. (2005). A model of the upper extremity for simulating musculoskeletal surgery and analyzing neuromuscular control. *Ann Biomed Eng* 33, 829-840.
- Hopkins JT, Feland JB & Hunter I. (2007). A comparison of voluntary and involuntary measures of electromechanical delay. *Int J Neurosci* 117, 597-604.
- Hoy MG, Zajac FE & Gordon ME. (1990). A musculoskeletal model of the human lower extremity: the effect of muscle, tendon, and moment arm on the moment-angle relationship of musculotendon actuators at the hip, knee, and ankle. *J Biomech* 23, 157-169.
- Huijing P, Baan GC & Rebel GT. (1998). Non-myotendinous force transmission in rat extensor digitorum longus muscle. *J Exp Biol* 201, 683-691.
- Huijing PA & Baan GC. (2001). Extramuscular myofascial force transmission within the rat anterior tibial compartment: proximo-distal differences in muscle force. *Acta Physiol Scand* 173, 297-311.
- Huijing PA & Ettema GJ. (1988). Length-force characteristics of aponeurosis in passive muscle and during isometric and slow dynamic contractions of rat gastrocnemius muscle. *Acta Morphol Neerl Scand* 26, 51-62.

- Hutchinson JR, Anderson FC, Blemker SS & Delp SL. (2005). Analysis of hindlimb muscle moment arms in *Tyrannosaurus rex* using a three-dimensional musculoskeletal computer model: implications for stance, gait, and speed. *Paleobiology* 31, 676-701.
- Huxley AF. (1957). Muscle structure and theories of contraction. *Prog Biophys Biophys Chem* 7, 255-318.
- Huxley AF & Niedergerke R. (1954). Structural Changes in Muscle During Contraction: Interference Microscopy of Living Muscle Fibres. *Nature* 173, 971-973.
- Huxley AF & Simmons RM. (1971). Proposed Mechanism of Force Generation in Striated Muscle. *Nature* 233, 533-538.
- Huxley H & Hanson J. (1954). Changes in the Cross-Striations of Muscle during Contraction and Stretch and their Structural Interpretation. *Nature* 173, 973-976.
- Iwamoto H, Sugaya R & Sugi H. (1990). Force-velocity relation of frog skeletal muscle fibres shortening under continuously changing load. *J Physiol* 422, 185-202.
- Iwamoto M, Nakahira Y, Kimpara H, Sugiyama T & Min K. (2012). Development of a human body finite element model with multiple muscles and their controller for estimating occupant motions and impact responses in frontal crash situations. *Stapp Car Crash J* 56, 231-268.
- James RS, Young IS, Cox VM, Goldspink DF & Altringham JD. (1996). Isometric and isotonic muscle properties as determinants of work loop power output. *Pflugers Arch* 432, 767-774.
- Jarvis JC. (1993). Power production and working capacity of rabbit tibialis anterior muscles after chronic electrical stimulation at 10 Hz. *J Physiol* 470, 157-169.
- Jenkyn TR, Koopman B, Huijing P, Lieber RL & Kaufman KR. (2002). Finite element model of intramuscular pressure during isometric contraction of skeletal muscle. *Phys Med Biol* 47, 4043.
- Johansson T, Meier P & Blickhan R. (2000). A Finite-Element Model for the Mechanical Analysis of Skeletal Muscles. *J Theor Biol* 206, 131-149.

- Josephson RK & Darrell SR. (1989). Strain, Muscle Length and Work Output in a Crab Muscle. *Journal of Experimental Biology* 145, 45-61.
- Joumaa V & Herzog W. (2010). Force depression in single myofibrils. *Journal of Applied Physiology* 108, 356-362.
- Joumaa V, Leonard TR & Herzog W. (2008). Residual force enhancement in myofibrils and sarcomeres. *Proc Biol Sci* 275, 1411-1419.
- Jozsa L, Kannus P, Balint JB & Reffy A. (1991). Three-dimensional infrastructure of human tendons. *Acta Anat* 142, 306-312.
- Kan JH, Heemskerk AM, Ding Z, Gregory A, Mencio G, Spindler K & Damon BM. (2009). DTI-based muscle fiber tracking of the quadriceps mechanism in lateral patellar dislocation. *J Magn Reson Imaging* 29, 663-670.
- Kargo WJ, Nelson F & Rome LC. (2002). Jumping in frogs: assessing the design of the skeletal system by anatomically realistic modeling and forward dynamic simulation. *Journal of Experimental Biology* 205, 1683-1702.
- Katz B. (1939). The relation between force and speed in muscular contraction. *J Physiol* 96, 45-64.
- Kaya M, Carvalho W, Leonard T & Herzog W. (2002). Estimation of cat medial gastrocnemius fascicle lengths during dynamic contractions. *J Biomech* 35, 893-902.
- Ker RF. (1981). Dynamic tensile properties of the plantaris tendon of sheep (*Ovis aries*). *J Exp Biol* 93, 283-302.
- Ker RF, Alexander RM & Bennett MB. (1988). Why are mammalian tendons so thick? *Journal of Zoology* 216, 309-324.
- Kim SY, Boynton EL, Ravichandiran K, Fung LY, Bleakney R & Agur AM. (2007). Three-dimensional study of the musculotendinous architecture of supraspinatus and its functional correlations. *Clin Anat* 20, 648-655.

- Kjaer M. (2004). Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. *Physiol Rev* 84, 649-698.
- Kossler F & Kuchler G. (1987). Contractile properties of fast and slow twitch muscles of the rat at temperatures between 6 and 42 degrees C. *Biomed Biochim Acta* 46, 815-822.
- Kosterina N, Westerblad H, Lannergren J & Eriksson A. (2008). Muscular force production after concentric contraction. *J Biomech* 41, 2422-2429.
- Krylow AM & Sandercock TG. (1997). Dynamic force responses of muscle involving eccentric contraction. *J Biomech* 30, 27-33.
- Küpper C, Güllmar D, Siebert T, Leichsenring K, Böl M & Blickhan R. (2010). In Vivo Rekonstruktion der Muskelarchitektur bei *Oryctolagus cuniculus* mit einem klinischen 3T MRT. *Beiträge zur Bewegungswissenschaft* 1, 7.
- Latash ML. (2008). *Neurophysiological Basis of Movement*. Human Kinetics, Champaign.
- Leberer E & Pette D. (1984). Lactate dehydrogenase isozymes in type I, IIA and IIB fibres of rabbit skeletal muscles. *Histochemistry* 80, 295-298.
- Lee D, Li Z, Sohail QZ, Jackson K, Fiume E & Agur A. (2015). A three-dimensional approach to pennation angle estimation for human skeletal muscle. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 18, 1474-1484.
- Lee EJ & Herzog W. (2008). Residual force enhancement exceeds the isometric force at optimal sarcomere length for optimized stretch conditions. *Journal of Applied Physiology* 105, 457-462.
- Lee HD, Suter E & Herzog W. (1985). Force depression in human quadriceps femoris following voluntary shortening contractions. *J Appl Physiol* 87, 1651-1655.
- Lee S-H, Sifakis E & Terzopoulos D. (2009). Comprehensive biomechanical modeling and simulation of the upper body. *ACM Trans Graph* 28, 1-17.

- Leichsenring K, Siebert T, Böl M & Blickhan R. (2011). Einfluss von Elastizitäten auf die Bestimmung der aktiven Muskeleigenschaften des M. soleus beim Kaninchen. *Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaft* 219, 87-93.
- Lemos R, Epstein M, Herzog W & Wyvill B. (2001). Realistic skeletal muscle deformation using finite element analysis. In *Computer Graphics and Image Processing, 2001 Proceedings of XIV Brazilian Symposium on*, pp. 192-199.
- Lewis G & Shaw KM. (1997). Tensile properties of human tendo Achillis: effect of donor age and strain rate. *J Foot Ankle Surg* 36, 435-445.
- Lieber RL & Blevins FT. (1989). Skeletal muscle architecture of the rabbit hindlimb: functional implications of muscle design. *Journal of morphology* 199, 93-101.
- Lieber RL & Bodine-Fowler SC. (1993). Skeletal muscle mechanics: implications for rehabilitation. *Phys Ther* 73, 844-856.
- Lieber RL, Brown CG & Trestik CL. (1992). Model of muscle-tendon interaction during frog semitendinosus fixed-end contractions. *J Biomech* 25, 421-428.
- Lieber RL & Friden J. (2000). Functional and clinical significance of skeletal muscle architecture. *Muscle Nerve* 23, 1647-1666.
- Lieber RL, Friden JO, Hargens AR & Feringa ER. (1986). Long-term effects of spinal cord transection on fast and slow rat skeletal muscle. II. Morphometric properties. *Exp Neurol* 91, 435-448.
- Lieber RL, Leonard ME, Brown CG & Trestik CL. (1991). Frog semitendinosus tendon load-strain and stress-strain properties during passive loading. *Am J Physiol* 261, C86-92.
- Linß W & Fanghänel J. (1999). *Histologie: Zytologie, allgemeine Histologie, mikroskopische Anatomie*. de Gruyter, Berlin.
- Lloyd DG & Besier TF. (2003). An EMG-driven musculoskeletal model to estimate muscle forces and knee joint moments in vivo. *J Biomech* 36, 765-776.

- Lobley GE, Wilson AB & Bruce AS. (1977). An estimation of the fibre type composition of eleven skeletal muscles from New Zealand White rabbits between weaning and early maturity. *J Anat* 123, 501-513.
- Lockhart NC & Brooks SV. (2006). Protection From Contraction-Induced Injury Provided to Skeletal Muscles of Young and Old Mice by Passive Stretch Is Not Due to a Decrease in Initial Mechanical Damage. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 61, 527-533.
- Loren GJ & Lieber RL. (1995). Tendon biomechanical properties enhance human wrist muscle specialization. *J Biomech* 28, 791-799.
- Luff AR. (1975). Dynamic properties of fast and slow skeletal muscles in the cat and rat following cross-reinnervation. *J Physiol* 248, 83-96.
- Luff AR. (1981). Dynamic properties of the inferior rectus, extensor digitorum longus, diaphragm and soleus muscles of the mouse. *J Physiol* 313, 161-171.
- Maas H, Baan GC & Huijing PA. (2001). Intermuscular interaction via myofascial force transmission: effects of tibialis anterior and extensor hallucis longus length on force transmission from rat extensor digitorum longus muscle. *J Biomech* 34, 927-940.
- Maganaris CN & Paul JP. (1999). In vivo human tendon mechanical properties. *J Physiol* 521 Pt 1, 307-313.
- Maganaris CN & Paul JP. (2000a). In vivo human tendinous tissue stretch upon maximum muscle force generation. *J Biomech* 33, 1453-1459.
- Maganaris CN & Paul JP. (2000b). Load-elongation characteristics of in vivo human tendon and aponeurosis. *J Exp Biol* 203, 751-756.
- Marechal G & Plaghki L. (1979). The deficit of the isometric tetanic tension redeveloped after a release of frog muscle at a constant velocity. *J Gen Physiol* 73, 453-467.

- Markowitz J, Krishnaswamy P, Eilenberg MF, Endo K, Barnhart C & Herr H. (2011). Speed adaptation in a powered transtibial prosthesis controlled with a neuromuscular model. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 366, 1621-1631.
- Martineau LC & Gardiner PF. (2001). Insight into skeletal muscle mechanotransduction: MAPK activation is quantitatively related to tension. *Journal of Applied Physiology* 91, 693-702.
- McGowan CP, Neptune RR & Herzog W. (2010). A phenomenological model and validation of shortening-induced force depression during muscle contractions. *J Biomech* 43, 449-454.
- Meier P & Blickhan R. (2000). FEM-Simulation of skeletal muscle: the influence of inertia during activation and deactivation. In *Skeletal Muscle Mechanics: From Mechanisms to Function*, ed. Herzog W, pp. 207-223. John Wiley & Sons.
- Meijer K. (1998). *Muscle mechanics. The effect of stretch and shortening on skeletal muscle force*. Dissertation. Twente: Universität Twente.
- Mendez J & Keys A. (1960). Density and composition of mammalian muscle. *Metabolism* 9, 184-188.
- Monti RJ, Roy RR, Zhong H & Edgerton VR. (2003). Mechanical properties of rat soleus aponeurosis and tendon during variable recruitment in situ. *J Exp Biol* 206, 3437-3445.
- More HL, Hutchinson JR, Collins DF, Weber DJ, Aung SKH & Donelan JM. (2010). Scaling of sensorimotor control in terrestrial mammals. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 277, 3563-3568.
- More HL, O'Connor SM, Brondum E, Wang T, Bertelsen MF, Grondahl C, Kastberg K, Horlyck A, Funder J & Donelan JM. (2013). Sensorimotor responsiveness and resolution in the giraffe. *J Exp Biol* 216, 1003-1011.
- Morgan DL. (1990). New insights into the behavior of muscle during active lengthening. *Biophys J* 57, 209-221.

- Morgan DL, Whitehead NP, Wise AK, Gregory JE & Proske U. (2000). Tension changes in the cat soleus muscle following slow stretch or shortening of the contracting muscle. *J Physiol* 522 Pt 3, 503-513.
- Moritani T, Berry MJ, Bacharach DW & Nakamura E. (1987). Gas exchange parameters, muscle blood flow and electromechanical properties of the plantar flexors. *European journal of applied physiology and occupational physiology* 56, 30-37.
- Moritani T, Stegeman D & Merletti R. (2005). Basic Physiology and Biophysics of EMG Signal Generation. In *Electromyography*, pp. 1-25. John Wiley & Sons, Inc.
- Mörl F, Siebert T, Schmitt S, Blickhan R & Günther M. (2012). Electro-mechanical delay in Hill-type muscle models. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology* 12, 1250085.
- Muraoka T, Muramatsu T, Fukunaga T & Kanehisa H. (2004). Influence of tendon slack on electromechanical delay in the human medial gastrocnemius in vivo. *Journal of Applied Physiology* 96, 540-544.
- Murphy RA & Beardsley AC. (1974). Mechanical properties of the cat soleus muscle in situ. *Am J Physiol* 227, 1008-1013.
- Murray WM, Buchanan TS & Delp SL. (2002). Scaling of peak moment arms of elbow muscles with upper extremity bone dimensions. *J Biomech* 35, 19-26.
- Mutschler E, Schaible HG, Thews G & Vaupel P. (2007). *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. Wiss. Verlag-Ges., Stuttgart.
- Nagaraj RY, Nosek CM, Brotto MA, Nishi M, Takeshima H, Nosek TM & Ma J. (2000). Increased susceptibility to fatigue of slow- and fast-twitch muscles from mice lacking the MG29 gene. *Physiol Genomics* 4, 43-49.
- Nelson FE, Gabaldon AM & Roberts TJ. (2004). Force-velocity properties of two avian hindlimb muscles. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 137, 711-721.
- Neptune RR, McGowan CP & Fiaidt JM. (2009). The Influence of Muscle Physiology and Advanced Technology on Sports Performance. *Annual Review of Biomedical Engineering* 11, 81-107.

- Nilsson J, Tesch P & Thorstensson A. (1977). Fatigue and EMG of repeated fast voluntary contractions in man. *Acta Physiol Scand* 101, 194-198.
- Nordez A, Gallot T, Catheline S, Guével A, Cornu C & Hug F. (2009). Electromechanical delay revisited using very high frame rate ultrasound. *Journal of Applied Physiology* 106, 1970-1975.
- Norman RW & Komi PV. (1979). Electromechanical delay in skeletal muscle under normal movement conditions. *Acta Physiol Scand* 106, 241-248.
- Nyakatura JA & Andrada E. (2014). On vision in birds: coordination of head-bobbing and gait stabilises vertical head position in quail. *Front Zool* 11, 27.
- O'Brien M. (1997). Structure and metabolism of tendons. *Scand J Med Sci Sports* 7, 55-61.
- Ochs RM, Smith JL & Edgerton VR. (1977). Fatigue characteristics of human gastrocnemius and soleus muscles. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 17, 297-306.
- Oda T, Hisano T, Hay DC, Kinugasa R, Yamamura N, Komatsu T, Yokota H & Takagi S. (2015). Anatomical Geometry and Thickness of Aponeuroses in Human Cadaver Triceps Surae Muscles. *Advanced Biomedical Engineering* 4, 12-15.
- Ogihara N, Oku T, Andrada E, Blickhan R, Nyakatura JA & Fischer MS. (2014). Planar covariation of limb elevation angles during bipedal locomotion in common quails (*Coturnix coturnix*). *J Exp Biol* 217, 3968-3973.
- Oomens CW, Maenhout M, van Oijen CH, Drost MR & Baaijens FP. (2003). Finite element modelling of contracting skeletal muscle. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358, 1453-1460.
- Otten E. (1987). A myocybernetic model of the jaw system of the rat. *J Neurosci Methods* 21, 287-302.
- Page SG & Huxley HE. (1963). Filament Lengths in Striated Muscle. *J Cell Biol* 19, 369-390.
- Pandy MG. (2001). Computer modeling and simulation of human movement. *Annual Review of Biomedical Engineering* 3, 245-273.

- Peter JB, Barnard RJ, Edgerton VR, Gillespie CA & Stempel KE. (1972). Metabolic profiles of three fiber types of skeletal muscle in guinea pigs and rabbits. *Biochemistry* 11, 2627-2633.
- Peterson DR, Rassier DE & Herzog W. (2004). Force enhancement in single skeletal muscle fibres on the ascending limb of the force-length relationship. *J Exp Biol* 207, 2787-2791.
- Piazza SJ & Delp SL. (2001). Three-dimensional dynamic simulation of total knee replacement motion during a step-up task. *J Biomech Eng* 123, 599-606.
- Pinniger GJ, Ranatunga KW & Offer GW. (2006). Crossbridge and non-crossbridge contributions to tension in lengthening rat muscle: force-induced reversal of the power stroke. *J Physiol* 573, 627-643.
- Popesko P, Rajtová V & Horák J. (1992). *A colour atlas of the anatomy of small laboratory animals: Rabbit, guinea pig*. Wolfe, London.
- Powell PL, Roy RR, Kanim P, Bello MA & Edgerton VR. (1984). Predictability of skeletal muscle tension from architectural determinations in guinea pig hindlimbs. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 57, 1715-1721.
- Prado LG, Makarenko I, Andresen C, Kruger M, Opitz CA & Linke WA. (2005). Isoform diversity of giant proteins in relation to passive and active contractile properties of rabbit skeletal muscles. *J Gen Physiol* 126, 461-480.
- Rack PM & Westbury DR. (1969). The effects of length and stimulus rate on tension in the isometric cat soleus muscle. *J Physiol* 204, 443-460.
- Ranatunga KW. (1982). Temperature-dependence of shortening velocity and rate of isometric tension development in rat skeletal muscle. *J Physiol* 329, 465-483.
- Ranatunga KW. (1984). The force-velocity relation of rat fast- and slow-twitch muscles examined at different temperatures. *J Physiol* 351, 517-529.
- Ranatunga KW. (1998). Temperature dependence of mechanical power output in mammalian (rat) skeletal muscle. *Exp Physiol* 83, 371-376.

- Ranatunga KW & Thomas PE. (1990). Correlation between shortening velocity, force-velocity relation and histochemical fibre-type composition in rat muscles. *J Muscle Res Cell Motil* 11, 240-250.
- Randall DJ, Burggren W, Eckert R, French K & Apfelbach R. (2000). *Tierphysiologie*. Thieme, Stuttgart.
- Ravichandiran K, Ravichandiran M, Oliver ML, Singh KS, McKee NH & Agur AM. (2010). Fibre bundle element method of determining physiological cross-sectional area from three-dimensional computer muscle models created from digitised fibre bundle data. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 13, 741-748.
- Renganathan M, Messi ML & Delbono O. (1998). Overexpression of IGF-1 exclusively in skeletal muscle prevents age-related decline in the number of dihydropyridine receptors. *J Biol Chem* 273, 28845-28851.
- Ritter R & Friebe H. (2001). Experimental Determination of Deformation and Strain Fields by Optical Measuring Methods. In *Plasticity of Metals*, pp. 298-317. Wiley-VCH Verlag GmbH.
- Roberts TJ & Azizi E. (2010). The series-elastic shock absorber: tendons attenuate muscle power during eccentric actions. *Journal of Applied Physiology* 109, 396-404.
- Rode C, Siebert T & Blickhan R. (2009a). Titin-induced force enhancement and force depression: a 'sticky-spring' mechanism in muscle contractions? *J Theor Biol* 259, 350-360.
- Rode C, Siebert T, Herzog W & Blickhan R. (2009b). The effects of parallel and series elastic components on the active cat soleus force-length relationship. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology* 9, 105-122.
- Röhrle O & Pullan AJ. (2007). Three-dimensional finite element modelling of muscle forces during mastication. *J Biomech* 40, 3363-3372.
- Rome LC, Sosnicki AA & Goble DO. (1990). Maximum velocity of shortening of three fibre types from horse soleus muscle: implications for scaling with body size. *J Physiol* 431, 173-185.

- Rose JA. (2014). *Hindlimb morphology in Eastern cottontail rabbits (Sylvilagus floridanus): Correlation of muscle architecture and MHC isoform content with ontogeny*. Masterarbeit. Youngstown: Youngstown State University.
- Schachar R, Herzog W & Leonard TR. (2002). Force enhancement above the initial isometric force on the descending limb of the force-length relationship. *J Biomech* 35, 1299-1306.
- Schenk P, Siebert T, Hiepe P, Gullmar D, Reichenbach JR, Wick C, Blickhan R & Bol M. (2013). Determination of three-dimensional muscle architectures: validation of the DTI-based fiber tractography method by manual digitization. *J Anat* 223, 61-68.
- Schmalbruch H. (1971). „Rote“ Muskelfasern. *Z Zellforsch* 119, 120-146.
- Schmidt RF, Lang F & Heckmann M. (2005). *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. Springer Medizin, Heidelberg.
- Schmidt RF, Thews G & Lang F. (2000). *Physiologie des Menschen*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
- Scott SH, Brown IE & Loeb GE. (1996). Mechanics of feline soleus: I. Effect of fascicle length and velocity on force output. *J Muscle Res Cell Motil* 17, 207-219.
- Scott SH, Engstrom CM & Loeb GE. (1993). Morphometry of human thigh muscles. Determination of fascicle architecture by magnetic resonance imaging. *J Anat* 182 (Pt 2), 249-257.
- Scott SH & Loeb GE. (1995). Mechanical properties of aponeurosis and tendon of the cat soleus muscle during whole-muscle isometric contractions. *Journal of morphology* 224, 73-86.
- Scott SH & Winter DA. (1991). A comparison of three muscle pennation assumptions and their effect on isometric and isotonic force. *J Biomech* 24, 163-167.
- Segal SS, Faulkner JA & White TP. (1986). Skeletal muscle fatigue in vitro is temperature dependent. *J Appl Physiol* 61, 660-665.

- Sellers WI, Cain GM, Wang W & Crompton RH. (2005). Stride lengths, speed and energy costs in walking of *Australopithecus afarensis*: using evolutionary robotics to predict locomotion of early human ancestors. *J R Soc Interface* 2, 431-441.
- Siebert T. (2004). *Messung und Simulation von Muskelkontraktionen bei Rana pipiens, Galea musteloides und Rattus norvegicus*. Dissertation. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
- Siebert T. (2011). *Experimentbasierte Modellierung von Skelettmuskeln und Anwendung der Modelle in Muskel-Skelett Simulationen*. Habilitation. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
- Siebert T, Mörl F, Günther M, Rode C, Till O & Blickhan R. (2010a). Vorhersage des Elektromechanischen Delays (EMD) unter Verwendung einfacher Hill-Typ Muskelmodelle. In *Beiträge zur Bewegungswissenschaft*, ed. Ertelt T, pp. 5-13. Verlag Dr. Kovač, Hamburg.
- Siebert T & Rode C. (2014). 6 - Computational modeling of muscle biomechanics. In *Computational Modelling of Biomechanics and Biotribology in the Musculoskeletal System*, ed. Jin Z, pp. 173-204. Woodhead Publishing.
- Siebert T, Rode C, Herzog W, Till O & Blickhan R. (2008). Nonlinearities make a difference: comparison of two common Hill-type models with real muscle. *Biol Cybern* 98, 133-143.
- Siebert T, Till O & Blickhan R. (2014a). Work partitioning of transversally loaded muscle: experimentation and simulation. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 17, 217-229.
- Siebert T, Till O, Stutzig N, Günther M & Blickhan R. (2014b). Muscle force depends on the amount of transversal muscle loading. *J Biomech* 47, 1822-1828.
- Siebert T, Weihmann T, Rode C & Blickhan R. (2010b). *Cupiennius salei*: biomechanical properties of the tibia-metatarsus joint and its flexing muscles. *J Comp Physiol B* 180, 199-209.

- Spector SA, Gardiner PF, Zernicke RF, Roy RR & Edgerton VR. (1980). Muscle architecture and force-velocity characteristics of cat soleus and medial gastrocnemius: implications for motor control. *J Neurophysiol* 44, 951-960.
- Squire JM. (1997). Architecture and function in the muscle sarcomere. *Curr Opin Struct Biol* 7, 247-257.
- Stréter FA, Luff AR & Gergely J. (1975). Effect of cross-reinnervation on physiological parameters and on properties of myosin and sarcoplasmic reticulum of fast and slow muscles of the rabbit. *J Gen Physiol* 66, 811-821.
- Stark H. (2008). *Die 3D-Architektur der Muskelfaszikel in ausgewählten Muskeln und ihre Relevanz zur Kraftentwicklung*. Dissertation. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
- Stark H & Schilling N. (2010). A novel method of studying fascicle architecture in relaxed and contracted muscles. *J Biomech* 43, 2897-2903.
- Stefen C, Ibe P & Fischer MS. (2011). Biplanar X-ray motion analysis of the lower jaw movement during incisor interaction and mastication in the beaver (*Castor fiber* L. 1758). *Mammalian Biology - Zeitschrift für Säugetierkunde* 76, 534-539.
- Stephenson DG, Lamb GD & Stephenson GM. (1998). Events of the excitation-contraction-relaxation (E-C-R) cycle in fast- and slow-twitch mammalian muscle fibres relevant to muscle fatigue. *Acta Physiol Scand* 162, 229-245.
- Stevens ED. (1993). Relation between work and power calculated from force-velocity curves to that done during oscillatory work. *Journal of Muscle Research & Cell Motility* 14, 518-526.
- Sugi H & Tameyasu T. (1979). The origin of the instantaneous elasticity in single frog muscle fibres. *Experientia* 35, 227-228.
- Sugi H & Tsuchiya T. (1988). Stiffness changes during enhancement and deficit of isometric force by slow length changes in frog skeletal muscle fibres. *J Physiol* 407, 215-229.

- Szentkuti L, Schlegel O & Sallai J. (1990). Neuromuscular transmission in the gastrocnemius muscle of young domestic and wild pigs. *Zentralbl Veterinarmed A* 37, 339-347.
- Tajbakhsh S. (2009). Skeletal muscle stem cells in developmental versus regenerative myogenesis. *J Intern Med* 266, 372-389.
- Takemiya T & Maeda J. (1988). The functional characteristics of tendon blood circulation in the rabbit hindlimbs. *Jpn J Physiol* 38, 361-374.
- Tang CY, Tsui CP, Stojanovic B & Kojic M. (2007). Finite element modelling of skeletal muscles coupled with fatigue. *International Journal of Mechanical Sciences* 49, 1179-1191.
- Tang CY, Zhang G & Tsui CP. (2009). A 3D skeletal muscle model coupled with active contraction of muscle fibres and hyperelastic behaviour. *J Biomech* 42, 865-872.
- Teran J, Blemker S, Ng Thow Hing V & Fedkiw R. (2003). Finite volume methods for the simulation of skeletal muscle. In *Proceedings of the 2003 ACM SIGGRAPH/Eurographics symposium on Computer animation*, pp. 68-74. Eurographics Association, San Diego, California.
- Till O, Siebert T & Blickhan R. (2010). A mechanism accounting for independence on starting length of tension increase in ramp stretches of active skeletal muscle at short half-sarcomere lengths. *J Theor Biol* 266, 117-123.
- Till O, Siebert T & Blickhan R. (2014). Force depression decays during shortening in the medial gastrocnemius of the rat. *J Biomech* 47, 1099-1103.
- Till O, Siebert T, Rode C & Blickhan R. (2008). Characterization of isovelocity extension of activated muscle: a Hill-type model for eccentric contractions and a method for parameter determination. *J Theor Biol* 255, 176-187.
- Tilp M, Steib S & Herzog W. (2009). Force-time history effects in voluntary contractions of human tibialis anterior. *Eur J Appl Physiol* 106, 159-166.
- Tittel K. (1978). *Beschreibende und funktionelle Anatomie des Menschen*. Fischer, Jena.

- Trestik CL & Lieber RL. (1993). Relationship between Achilles tendon mechanical properties and gastrocnemius muscle function. *J Biomech Eng* 115, 225-230.
- van Bavel H, Drost MR, Wielders JD, Huyghe JM, Huson A & Janssen JD. (1996). Strain distribution on rat medial gastrocnemius (MG) during passive stretch. *J Biomech* 29, 1069-1074.
- van Donkelaar CC, Willems PJ, Muijtjens AM & Drost MR. (1999). Skeletal muscle transverse strain during isometric contraction at different lengths. *J Biomech* 32, 755-762.
- van Eijden TM, Korfage JA & Brugman P. (1997). Architecture of the human jaw-closing and jaw-opening muscles. *Anat Rec* 248, 464-474.
- van Loocke M, Lyons CG & Simms CK. (2006). A validated model of passive muscle in compression. *J Biomech* 39, 2999-3009.
- van Loocke M, Lyons CG & Simms CK. (2008). Viscoelastic properties of passive skeletal muscle in compression: stress-relaxation behaviour and constitutive modelling. *J Biomech* 41, 1555-1566.
- van Loocke M, Simms CK & Lyons CG. (2009). Viscoelastic properties of passive skeletal muscle in compression-cyclic behaviour. *J Biomech* 42, 1038-1048.
- van Zandwijk JP, Baan GC, Bobbert MF & Huijing PA. (1997). Evaluation of a self-consistent method for calculating muscle parameters from a set of isokinetic releases. *Biol Cybern* 77, 277-281.
- Vaz MA, de la Rocha Freitas C, Leonard T & Herzog W. (2012). The force-length relationship of the cat soleus muscle. *Muscles Ligaments Tendons J* 2, 79-84.
- Viitasalo JT & Komi PV. (1981). Interrelationships between electromyographic, mechanical, muscle structure and reflex time measurements in man. *Acta Physiol Scand* 111, 97-103.
- Wagner H & Blickhan R. (2003). Stabilizing function of antagonistic neuromusculoskeletal systems: an analytical investigation. *Biol Cybern* 89, 71-79.

- Wagner H, Siebert T, Ellerby DJ, Marsh RL & Blickhan R. (2005). ISOFIT: a model-based method to measure muscle-tendon properties simultaneously. *Biomech Model Mechanobiol* 4, 10-19.
- Walcott S & Herzog W. (2008). Modeling residual force enhancement with generic cross-bridge models. *Math Biosci* 216, 172-186.
- Walker SM & Schrodt GR. (1974). I segment lengths and thin filament periods in skeletal muscle fibers of the rhesus monkey and the human. *Anat Rec* 178, 63-81.
- Wang JH. (2006). Mechanobiology of tendon. *J Biomech* 39, 1563-1582.
- Wang LC & Kernell D. (2001). Fibre type regionalisation in lower hindlimb muscles of rabbit, rat and mouse: a comparative study. *J Anat* 199, 631-643.
- Wang W, Crompton RH, Carey TS, Gunther MM, Li Y, Savage R & Sellers WI. (2004). Comparison of inverse-dynamics musculo-skeletal models of AL 288-1 Australopithecus afarensis and KNM-WT 15000 Homo ergaster to modern humans, with implications for the evolution of bipedalism. *J Hum Evol* 47, 453-478.
- Wank V. (1996). *Modellierung und Simulation von Muskelkontraktionen für die Diagnose von Kraftfähigkeiten*. Sport und Buch Strauß, Köln.
- Wank V & Gutewort W. (1994). Modelling and simulation of muscular contractions with regard to physiological parameters. *J Biomech* 27, 649.
- Ward SR, Eng CM, Smallwood LH & Lieber RL. (2009). Are current measurements of lower extremity muscle architecture accurate? *Clin Orthop Relat Res* 467, 1074-1082.
- Webb JD, Blemker SS & Delp SL. (2012). 3D finite element models of shoulder muscles for computing lines of actions and moment arms. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 17, 829-837.
- Wehner T, Claes L & Simon U. (2009). Internal loads in the human tibia during gait. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 24, 299-302.

- Weihmann T, Siebert T & Blickhan R. (2009). Muscle properties of the tibia–metatarsus joint flexors in the labidognath spider *Cupiennius salei*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology* 153, S124-S125.
- Weineck J. (2004). *Sportbiologie*. Spitta, Balingen.
- Wells JB. (1965). Comparison of mechanical properties between slow and fast mammalian muscles. *J Physiol* 178, 252-269.
- Wick D, Thielscher W, Ohlert HH & Krüger T. (2005). *Biomechanische Grundlagen sportlicher Bewegungen: Lehrbuch der Biomechanik*. Spitta, Balingen.
- Wilson AM, McGuigan MP, Su A & van Den Bogert AJ. (2001). Horses damp the spring in their step. *Nature* 414, 895-899.
- Winter D. (1993). *Optische Verschiebungsmessung nach dem Objektrasterprinzip mit Hilfe eines flachenorientierten Ansatzes*. Dissertation. Braunschweig: Technische Universität Carolo-Wilhelmina.
- Winters JM. (1990). Hill-Based Muscle Models: A Systems Engineering Perspective. In *Multiple Muscle Systems*, ed. Winters J & Woo S-Y, pp. 69-93. Springer New York.
- Winters JM & Woo SLY. (1990). *Multiple Muscle System*. Springer, New York.
- Winters TM, Takahashi M, Lieber RL & Ward SR. (2011). Whole muscle length-tension relationships are accurately modeled as scaled sarcomeres in rabbit hindlimb muscles. *J Biomech* 44, 109-115.
- Woittiez RD, Heerkens YF, Huijing PA, Rijnsburger WH & Rozendal RH. (1986). Functional morphology of the M. gastrocnemius medialis of the rat during growth. *J Morphol* 187, 247-258.
- Woittiez RD, Huijing PA, Boom HB & Rozendal RH. (1984). A three-dimensional muscle model: a quantified relation between form and function of skeletal muscles. *J Morphol* 182, 95-113.
- Wren TA, Yerby SA, Beaupre GS & Carter DR. (2001). Mechanical properties of the human achilles tendon. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 16, 245-251.

- Yucesoy CA, Koopman BH, Baan GC, Grootenboer HJ & Huijing PA. (2003). Extramuscular myofascial force transmission: experiments and finite element modeling. *Arch Physiol Biochem* 111, 377-388.
- Yucesoy CA, Koopman BH, Huijing PA & Grootenboer HJ. (2002). Three-dimensional finite element modeling of skeletal muscle using a two-domain approach: linked fiber-matrix mesh model. *J Biomech* 35, 1253-1262.
- Yucesoy CA, Maas H, Koopman BH, Grootenboer HJ & Huijing PA. (2006). Mechanisms causing effects of muscle position on proximo-distal muscle force differences in extra-muscular myofascial force transmission. *Med Eng Phys* 28, 214-226.
- Zahalak GI. (1997). Can muscle fibers be stable on the descending limbs of their sarcomere length-tension relations? *J Biomech* 30, 1179-1182.
- Zajac FE. (1989). Muscle and tendon: properties, models, scaling, and application to biomechanics and motor control. *Crit Rev Biomed Eng* 17, 359-411.
- Zhou S, Lawson DL, Morrison WE & Fairweather I. (1995). Electromechanical delay in isometric muscle contractions evoked by voluntary, reflex and electrical stimulation. *European journal of applied physiology and occupational physiology* 70, 138-145.
- Zuurbier CJ, Everard AJ, van der Wees P & Huijing PA. (1994). Length-force characteristics of the aponeurosis in the passive and active muscle condition and in the isolated condition. *J Biomech* 27, 445-453.
- Zuurbier CJ & Huijing PA. (1993). Changes in geometry of actively shortening unipennate rat gastrocnemius muscle. *Journal of morphology* 218, 167-180.

6.2 Verzeichnis der verwendeten Symbole und Wortabkürzungen

%	Prozent
Δ	großes Delta
§	Paragraph
°	Grad
μm	Mikrometer
μs	Mikrosekunde
A	Querschnittsfläche
a, b	muskelspezifische Konstanten
Act	Aktivierung
ADP	Adenosindiphosphat
a_{expo}, b_{expo}	Koeffizienten einer Exponentialfunktion
APO	Aponeurose
ATP	Adenosintriphosphat
c	Steifigkeit
C	Celsius
Ca^{2+}	Calcium
CC	kontraktile Komponente bzw. kontraktiles Element
CCD	charge-coupled device
cm	Zentimeter
$curv$	Krümmung der konzentrischen Kraft-Geschwindigkeits Relation
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
Diff	Differenz
Diff_{FD}	Kraftreduzierung infolge aktiver Verkürzungskontraktionen
Diff_{FE}	Krafterhöhung infolge aktiver Dehnungskontraktionen
dist	distal
EDL	<i>Musculus extensor digitorum longus</i>
EMD	elektromechanisches Delay
end	Ende
EW	exemplarischer Wert
F	Kraft
f	Frequenz

<i>Fat</i>	Ermüdung
F_C	Kraft, bei der sich Anstieg des ansteigenden Astes der <i>FL</i> ändert
F_{CC}	Kraft der kontraktile Komponente
<i>FD</i>	Force Depression
<i>FDL</i>	<i>Musculus flexor digitorum longus</i>
<i>FE</i>	Force Enhancement
<i>FEC</i>	fixation elastic component
<i>FEM</i>	Finite-Elemente-Methode
F_{im}	isometrisches Kraftmaximum
<i>FL</i>	Kraft-Längen Relation
F_{pass}	passive Kraft
<i>FT</i>	fast-twitch Faser
<i>FTG</i>	schnell-glykolytische Typ-IIb/IIx Faser
<i>FTO</i>	schnell-oxidative Typ-IIa Faser
<i>FV</i>	Kraft-Geschwindigkeits Relation
<i>g</i>	Gramm
<i>GAS</i>	<i>Musculus gastrocnemius</i>
<i>GAS</i> _{Lateral}	<i>Musculus gastrocnemius lateralis</i>
<i>GAS</i> _{Medial}	<i>Musculus gastrocnemius medialis</i>
<i>GES</i>	gesamt
<i>h</i>	Stunde
<i>Hz</i>	Hertz
<i>k</i>	Steifigkeit der <i>SEC</i>
k_1, k_2	Parameter der parallel elastischen Komponente
<i>kg</i>	Kilogramm
<i>KGW</i>	Kniegelenkswinkel
<i>kN</i>	Kilonewton
$k_{sh}, F_1, \Delta LSEC_1$	Parameter der seriell elastischen Komponente
<i>KWL</i>	Kraftwirkungslinie
<i>L</i>	Länge
<i>l</i>	Liter
L_0	Ausgangslänge
L_1, L_2, L_3, L_4	Längen für die theoretische Sarkomer Kraft-Längen Relation
L_{CC}	Länge der der kontraktile Komponente

L_{CCopt}	optimale Länge der kontraktiven Komponente
L_{FaL}	Faszikellänge
L_{MTC}	Länge des Muskel-Sehnen-Komplexes
L_{opt}	optimale Muskellänge
L_{SEC}	Länge der seriell elastischen Komponente
m	Masse
mA	Milliampere
max	maximal
mg	Milligramm
MHC	Myosin Heavy Chain
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
ms	Millisekunde
MTC	Muskel-Sehnen-Komplex
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N	Newton
nm	Nanometer
Nm	Newtonmeter
P	Phosphat
P	Spannung
p_1, p_2	Koeffizienten der linearen Regression
pass	passiv
PEC	parallel elastische Komponente
PLA	<i>Musculus plantaris</i>
pQ	physiologische Querschnittsfläche
prox	proximal
PTFE	Polytetrafluorethylen
Q	Summe aller Fehlerquadrate
R^2	Bestimmtheitsmaß
redu	Reduzierung
s	Sekunde

S	neuronale Stimulation des Muskels
SD	Standardabweichung
SEC	seriell elastische Komponente
SGW	Sprunggelenkwinkel
SOL	<i>Musculus soleus</i>
SR	sarkoplasmatisches Retikulum
ST	slow-twitch Faser
$stim$	Stimulation
$S\text{-Wert}$	Schwellenwert
t	Zeit
TA	<i>Musculus tibialis anterior</i>
u	Verlauf der Muskellänge
v	Geschwindigkeit
V	Volt
v_{CC}	Kontraktionsgeschwindigkeit
v_{CCmax}	maximale Geschwindigkeit
Vol	Volumen
x, y, z	Achsenvektoren des dreidimensionalen Koordinatensystems
δ	kleines Delta
ε	Dehnung
κ	Relaxationskonstante
λ	Streckung
ρ	Dichte
σ	Muskelspannung
τ	<i>tau</i>

Anhang

i. Längen der untersuchten Muskulatur.

Muskel	L_{MTC} [mm]	L_{Fal} [mm]	L_{SEC} [mm]
GAS _{Medial} 1	117,8	16,0	101,8
GAS _{Medial} 2	122,7	18,0	104,7
GAS _{Medial} 3	106,7	12,8	93,9
GAS _{Medial} 4	116,6	13,1	103,5
GAS _{Medial} 5	119,5	13,6	105,9
GAS _{Medial} 6	125,5	17,0	108,5
GAS _{Lateral} 1	116,2	10,5	105,7
GAS _{Lateral} 2	122,6	12,9	109,7
GAS _{Lateral} 3	106,5	7,1	99,4
GAS _{Lateral} 4	115,9	10,5	105,4
GAS _{Lateral} 5	120,8	11,0	109,8
GAS _{Lateral} 6	127,0	12,0	115,0
PLA 1	106,4	9,4	97,0
PLA 2	117,1	11,0	106,1
PLA 3	104,0	7,0	97,0
PLA 4	106,6	8,7	97,9
PLA 5	116,0	13,0	103,0
PLA 6	121,6	9,4	112,2
SOL 1	103,7	14,9	88,8
SOL 2	99,2	14,8	84,4
SOL 3	101,3	19,1	82,2
SOL 4	105,1	16,3	88,8
SOL 5	103,6	13,8	89,8
SOL 6	104,5	17,1	87,5
FDL 1	100,3	9,5	90,8
FDL 2	109,8	10,3	99,5
FDL 3	95,9	8,7	87,2
FDL 4	102,5	6,9	95,6
FDL 5	107,1	6,8	100,3
FDL 6	109,4	8,5	100,9
EDL 1	104,1	14,4	89,7
EDL 2	106,0	12,5	93,5
EDL 3	96,0	11,3	84,7
EDL 4	102,9	14,5	88,4
EDL 5	102,7	13,4	89,3
EDL 6	108,8	12,5	96,3
TA 1	89,9	36,0	53,9
TA 2	94,5	35,5	59,0
TA 3	86,1	33,0	53,1
TA 4	92,7	33,6	59,1
TA 5	90,3	38,9	51,4
TA 6	98,1	37,1	61,0

ii. Daten zur Bestimmung der Eigenschaften von Fixierung I ($n = 38$).

#	Kraft [N]	Bewegung [mm]
1	12,024	0,123
2	24,405	0,256
3	44,576	0,614
4	70,103	0,768
5	90,313	1,136
6	108,430	1,350
7	117,148	1,412
8	122,467	1,621
9	118,871	1,514
10	15,584	0,096
11	26,756	0,165
12	37,313	0,320
13	53,125	0,564
14	41,637	0,626
15	68,678	1,087
16	49,780	0,735
17	31,292	0,424
18	9,420	0,052
19	83,401	1,275
20	79,434	1,089
21	53,384	0,737
22	37,831	0,521
23	59,245	0,620
24	84,178	0,879
25	117,604	1,557
26	159,502	2,268
27	164,962	2,277
28	9,910	0,124
29	10,259	0,117
30	13,201	0,094
31	127,7573	1,559
32	52,5023	0,640
33	115,4493	1,181
34	104,234	1,523
35	125,516	1,556
36	164,908	1,844
37	43,5998	0,838
38	37,272	0,594

iii. Daten zur Bestimmung der Eigenschaften von Fixierung II ($n = 16$).

#	Kraft [N]	Bewegung [mm]
1	38,105	0,403
2	62,716	0,693
3	103,736	1,106
4	141,325	1,836
5	177,691	2,347
6	221,122	2,862
7	86,481	0,936
8	77,232	0,863
9	57,768	0,733
10	68,973	0,842
11	33,215	0,439
12	46,589	0,584
13	20,651	0,137
14	260,174	3,267
15	91,824	1,066
16	230,2974	2,808

iv. Daten zur Bestimmung der Eigenschaften von Fixierung III ($n = 20$).

#	Kraft [N]	Bewegung [mm]
1	42,751	0,313
2	36,582	0,292
3	30,875	0,190
4	64,287	0,576
5	59,446	0,459
6	64,768	0,496
7	37,199	0,330
8	23,708	0,179
9	12,755	0,058
10	69,498	0,657
11	79,154	0,831
12	90,880	0,902
13	61,135	0,648
14	80,675	0,825
15	100,722	0,977
16	68,281	0,624
17	88,984	0,789
18	26,687	0,259
19	9,962	0,041
20	77,874	0,654

v. Daten zur Bestimmung der Eigenschaften von Fixierung IV ($n = 29$).

#	Kraft [N]	Bewegung [mm]
1	47,978	0,209
2	73,814	0,487
3	101,699	0,558
4	30,246	0,140
5	172,141	0,976
6	151,204	0,847
7	143,322	0,858
8	53,435	0,290
9	70,371	0,358
10	93,484	0,402
11	114,103	0,562
12	130,628	0,767
13	150,652	0,716
14	168,638	0,862
15	67,692	0,409
16	49,938	0,168
17	101,491	0,460
18	98,546	0,397
19	115,386	0,727
20	134,566	0,727
21	109,316	0,463
22	81,705	0,278
23	56,992	0,341
24	36,867	0,251
25	25,636	0,132
26	151,947	0,860
27	161,479	0,874
28	164,567	0,926
29	160,684	0,794

vi. Vom jeweils untersuchten Tier und Muskel ermittelte Massen.

Muskel	m_{Tier} [kg]	m_{Muskel} [g]
GAS 1	3,1	16,8
GAS 2	3,4	18,0
GAS 3	3,6	16,7
GAS 4	2,7	15,7
GAS 5	2,6	14,1
GAS 6	2,7	14,8
PLA 1	3,1	5,2
PLA 2	3,3	6,4
PLA 3	3,6	5,6
PLA 4	3,5	7,5
PLA 5	3,0	6,5
PLA 6	3,3	6,7
SOL 1	3,9	2,6
SOL 2	4,7	3,6
SOL 3	3,9	3,2
SOL 4	3,1	3,2
SOL 5	3,7	3,3
SOL 6	4,1	3,6
FDL 1	2,8	4,8
EDL 1	3,5	4,8
TA 1	3,4	3,5

vii. Muskelparameter für den *Musculus gastrocnemius* ($n = 6$).

Parameter		GAS 1	GAS 2	GAS 3	GAS 4	GAS 5	GAS 6
FL	L1 [mm]	10,4	11,2	6,6	6,8	5,9	6,1
	L2 [mm]	14,4	16,8	13,6	13,5	15,8	13,2
	L3 [mm]	20,9	19,9	19,1	22,0	20,6	17,9
	L4 [mm]	37,8	37,8	39,9	38,3	37,9	40,8
	Fc [Fim]	0,84	0,90	0,81	0,70	0,92	0,92
	L _{CCopt} [mm]	17,7	18,3	16,8	19,2	18,2	15,7
	Fim [N]	121,9	163,8	171,6	177,8	169,0	164,0
FV	v _{CCmax} [mm/s]	202,2	208,7	266,7	256,2	256,6	236,1
	curv	0,62	0,51	0,37	0,36	0,50	0,47
Act	tau [s]	0,05	0,13	0,03	0,06	0,04	0,04
SEC	F1 [N]	45,0	66,1	40,5	46,2	47,3	47,7
	ΔL _{SEC1} [mm]	4,2	6,9	5,4	4,4	4,9	5,0
	k _{sh}	1,8	1,9	2,9	2,2	2,3	2,4
	k [N/mm]	29,7	28,0	32,4	31,0	29,7	30,7
PEC	k1 [N]	0,002	0,000	0,051	0,029	0,039	0,167
	k2 [mm ⁻¹]	0,64	0,84	0,38	0,41	0,39	0,35

viii. Muskelparameter für den *Musculus plantaris* ($n = 6$).

Parameter		PLA 1	PLA 2	PLA 3	PLA 4	PLA 5	PLA 6
FL	L1 [mm]	6,5	6,5	9,7	5,7	6,2	7,7
	L2 [mm]	10,8	9,7	14,9	12,3	10,9	11,3
	L3 [mm]	14,7	15,3	18,1	15,5	14,7	15,4
	L4 [mm]	24,8	27,2	29,8	23,9	27,8	27,9
	Fc [Fim]	0,79	0,76	0,94	0,88	0,92	0,81
	L_{CCopt} [mm]	11,5	12,8	15,8	13,6	12,5	13,2
	Fim [N]	52,0	82,0	67,1	106,8	107,7	103,0
FV	v_{CCmax} [mm/s]	89,2	132,3	105,6	118,9	208,4	133,9
	curv	0,51	0,26	0,59	0,20	0,30	0,61
Act	tau [s]	0,07	0,08	0,10	0,01	0,06	0,05
SEC	F1 [N]	10,9	31,5	27,8	27,0	43,6	21,3
	ΔL_{SEC1} [mm]	3,1	3,4	4,2	3,5	4,6	3,0
	k_{sh}	3,1	2,2	1,9	3,2	2,4	2,7
	k [N/mm]	14,6	30,0	17,6	22,8	22,6	23,8
PEC	k1 [N]	0,488	0,001	0,022	0,113	0,008	0,051
	k2 [mm ⁻¹]	0,30	0,80	0,45	0,31	0,56	0,42

ix. Muskelparameter für den *Musculus soleus* ($n = 6$).

Parameter		SOL 1	SOL 2	SOL 3	SOL 4	SOL 5	SOL 6
FL	L1 [mm]	6,7	10,6	16,0	10,5	9,3	14,6
	L2 [mm]	13,2	19,1	23,1	16,2	15,1	22,3
	L3 [mm]	18,7	26,3	31,7	24,1	20,6	29,8
	L4 [mm]	45,5	49,6	43,2	37,4	33,2	42,1
	Fc [Fim]	0,87	0,90	0,74	0,85	0,87	0,88
	L_{CCopt} [mm]	16,3	23,4	29,4	20,2	17,9	25,7
	Fim [N]	20,5	28,9	15,7	22,0	23,6	33,6
FV	v_{CCmax} [mm/s]	125,3	139,9	172,4	118,7	93,0	198,7
	curv	0,14	0,11	0,11	0,23	0,21	0,11
Act	tau [s]	0,03	0,02	0,04	0,06	0,04	0,02
SEC	F1 [N]	6,0	10,4	5,6	16,0	10,9	14,0
	ΔL_{SEC1} [mm]	1,9	2,4	2,0	2,8	1,9	2,5
	k_{sh}	3,2	2,7	4,0	2,1	2,1	1,8
	k [N/mm]	13,0	15,3	10,4	19,0	12,7	14,2
PEC	k1 [N]	0,046	0,041	0,001	0,007	0,019	0,093
	k2 [mm ⁻¹]	0,34	0,23	0,51	0,44	0,42	0,19

- x. Muskelparameter für je einen *Musculus flexor digitorum longus*, *Musculus extensor digitorum longus* & *Musculus tibialis anterior*.

Parameter		FDL	EDL	TA
FL	L1 [mm]	4,1	5,4	14,7
	L2 [mm]	8,3	11,5	29,5
	L3 [mm]	12,7	17,0	42,6
	L4 [mm]	26,4	28,7	90,1
	Fc [Fim]	0,81	0,91	0,84
	L _{CCopt} [mm]	10,7	14,1	36,7
	Fim [N]	58,4	41,7	19,9
FV	v _{CCmax} [mm/s]	157,4	173,6	602,0
	curv	0,32	0,37	0,33
Act	tau [s]	0,07	0,07	0,01
SEC	F1 [N]	29,4	15,7	4,0
	ΔL_{SEC1} [mm]	3,0	2,8	1,5
	k _{sh}	4,3	2,0	2,1
	k [N/mm]	36,3	15,8	9,0
PEC	k1 [N]	0,281	0,001	0,003
	k2 [mm ⁻¹]	0,22	0,82	0,49

- xi. Berechnete Werte zur Beschreibung von Force Enhancement für den *Musculus gastrocnemius*, den *Musculus plantaris* & den *Musculus soleus* (je $n = 3$).

Parameter	Muskel	GAS			PLA			SOL		
	#	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Diff _{FE1} [%]		8,8	5,4	8,9	28,1	18,5	4,7	9,8	13,4	10,6
Diff _{FE2} [%]		9,1	5,8	8,4	26,1	21,3	3,4	9,6	13,5	10,6
Diff _{FE3} [%]		8,9	5,4	8,8	23,6	22,7	4,7	9,9	13,0	10,7

- xii. Berechnete Werte zur Beschreibung von Force Depression für den *Musculus gastrocnemius*, den *Musculus plantaris* & den *Musculus soleus* (je $n = 3$).

Parameter	Muskel	GAS			PLA			SOL		
	#	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Diff _{FD1} [%]		16,1	17,6	18,1	23,5	18,2	11,8	11,2	8,2	9,6
Diff _{FD2} [%]		15,6	16,9	17,2	20,5	14,9	10,8	9,3	7,2	7,6
Diff _{FD3} [%]		15,1	16,2	16,7	19,8	13,7	10,4	7,7	5,8	4,0

- xiii. Berechnete Werte zur Beschreibung des elektromechanischen Delays für den *Musculus gastrocnemius* ($n = 6$).

Parameter	GAS 1	GAS 2	GAS 3	GAS 4	GAS 5	GAS 6
S-Wert [N]	8,6	18,8	9,6	8,7	4,9	6,1
$EMD_{in situ}$ [ms]	17	18	15	14	13	13
$EMD_{in silico}$ [ms]	10	16	14	6	5	6

- xiv. Berechnete Werte zur Beschreibung des elektromechanischen Delays für den *Musculus plantaris* ($n = 6$).

Parameter	PLA 1	PLA 2	PLA 3	PLA 4	PLA 5	PLA 6
S-Wert [N]	6,3	3,2	3,6	2,5	1,7	2,4
$EMD_{in situ}$ [ms]	22	18	19	15	13	12
$EMD_{in silico}$ [ms]	15	13	18	6	6	6

- xv. Berechnete Werte zur Beschreibung des elektromechanischen Delays für den *Musculus soleus* ($n = 6$).

Parameter	SOL 1	SOL 2	SOL 3	SOL 4	SOL 5	SOL 6
S-Wert [N]	0,9	1,5	0,9	1,5	1,5	2,6
$EMD_{in situ}$ [ms]	27	26	22	30	29	24
$EMD_{in silico}$ [ms]	16	12	8	19	18	14

- xvi. Berechnete Werte zur Beschreibung des elektromechanischen Delays für je einen *Musculus flexor digitorum longus*, *Musculus extensor digitorum longus* & *Musculus tibialis anterior*.

Parameter	FDL	EDL	TA
S-Wert [N]	1,8	1,6	0,4
$EMD_{in situ}$ [ms]	17	22	13
$EMD_{in silico}$ [ms]	12	13	11

xvii. Berechnete Werte zur Beschreibung von Ermüdungseffekten für den *Musculus gastrocnemius*, den *Musculus plantaris* & den *Musculus soleus* (je $n = 3$).

Parameter	Muskel	GAS _{6s}			PLA _{1,8s}			SOL _{6s}		
	#	1	2	3	1	2	3	1	2	3
F_{\max} [N]		130,2	138,4	145,5	60,3	85,8	73,6	14,6	16,4	21,4
F_{end} [N]		74,8	74,3	87,2	40,5	71,4	56,0	14,1	15,9	20,3
F_{Diff} [%]		42,6	46,3	40,1	32,9	16,8	24,0	4,0	3,4	5,0
F_{redu} [%/s]		7,6	8,1	7,2	23,0	11,5	15,4	0,9	0,7	1,0

xviii. Berechnete Werte zur Beschreibung mechanischer Eigenschaften der proximalen Aponeurose des *Musculus soleus* in longitudinaler Richtung ($n = 3$).

Muskel	APO-Bereich	c [N/mm]	L_0 [mm]	Δl [mm]	ε [%]
SOL 1	APO _{prox}	90,4	15,7	0,3	2,0
	APO _{dist}	20,4	11,6	1,7	14,4
	APO _{GES}	15,7	42,2	2,2	5,3
SOL 2	APO _{prox}	119,0	17,0	0,3	1,9
	APO _{dist}	51,8	9,8	0,6	6,5
	APO _{GES}	22,3	43,3	1,4	3,2
SOL 3	APO _{prox}	183,1	6,9	0,2	3,0
	APO _{dist}	16,4	10,0	1,6	16,3
	APO _{GES}	15,4	29,7	2,0	6,8

xix. Berechnete Dehnungen zur Beschreibung mechanischer Eigenschaften der proximalen Aponeurose des *Musculus soleus* in transversaler Richtung ($n = 3$).

Muskel	APO-Bereich	ε [%]
SOL 1	APO _{prox}	4,9
	APO _{dist}	9,9
SOL 2	APO _{prox}	2,1
	APO _{dist}	6,2
SOL 3	APO _{prox}	8,4
	APO _{dist}	8,4

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei all jenen bedanken, die mich mit Anregungen, Kritik und Ideen während der Zeit der Promotion begleitet und so zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zunächst gilt mein ganz besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Reinhard Blickhan sowie Herrn Prof. Dr. Tobias Siebert, die mir die Bearbeitung dieses vielseitigen Projektes ermöglichten, mir dafür viele Freiräume ließen, mich in jeder Phase unterstützten und mir sehr viel Vertrauen während der Durchführung der Arbeit entgegenbrachten. Die vielen konstruktiven Kommentare, die kritischen Anmerkungen und fachlichen Anregungen waren für mich und die Entwicklung meiner Arbeit wegweisend. Danke, dass ich meine Promotion in überaus angenehmer Umgebung und freundlicher Arbeitsatmosphäre verwirklichen konnte. Danke auch für die große Erfahrung und fachliche Kompetenz auf dem Gebiet der Bewegungswissenschaft, die ungebremste Begeisterung für wissenschaftliche Fragestellungen und die stets sehr engagierte, herzliche, offene sowie aufmunternde Art.

Herrn Prof. Dr. Heiko Wagner danke ich recht herzlich für die Bereitschaft, meine Arbeit als Drittgutachter zu beurteilen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr.-Ing. Markus Böl für seine motivierende und vertrauensvolle Art. Die anregende Besprechung und Diskussion ausgewählter Fragestellungen gaben mir sehr viele Impulse.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Dr. Harald Schubert, dem Leiter des Instituts für Versuchstierkunde und Tierschutz (IVuT) des Universitätsklinikums Jena, der mir während der Experimente immer wieder hilfreich zur Seite stand. Vielen Dank für das entgegengebrachte Vertrauen, den tollen Arbeitsbedingungen, den zahlreichen Hinweisen und fachübergreifenden Gesprächen sowie Ihr Interesse an meinen vielen Fragen. Zudem möchte ich Frau Dr. Sabine Bischoff danken. Sie leistete mir unverzichtbare Hilfe, war immer wieder ein wertvoller Gesprächspartner und Ratgeber. Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern des IVuT für die kompetente und zuvorkommende Hilfe bei der Vorbereitung und Durchführung der Experimente.

Für die Hinweise zur statistischen Auswertung bedanke ich mich bei Prof. Dr. Eva Herrmann vom Institut für Biostatistik und Mathematische Modellierung des Universitätsklinikums Frankfurt am Main.

Ich danke Herrn Dr. Olaf Till für die apparative Unterstützung im Labor.

Herrn Thomas Drafehn vom Institut für Sportwissenschaft der Friedrich-Schiller-Universität Jena sowie Herrn Stephan Eiweleit von der Physikalisch-Astronomischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena danke ich für die Hilfe beim Anfertigen von diversen Bauteilen meines Messplatzes.

Danken möchte ich auch den vielen Kollegen und Kolleginnen der AG Blickhan in Jena, der AG Siebert in Stuttgart sowie der AG Böl in Braunschweig. Die gemeinsame Zeit, die zahlreichen wissenschaftlichen Gespräche und langanhaltenden Diskussionen sowie die im Arbeitsalltag gewiss nicht immer selbstverständliche Hilfsbereitschaft haben dazu beigetragen, dass diese Arbeit entstanden ist. Mit vielen von euch sind wertvolle Freundschaften entstanden, die mich sehr stolz machen.

Vielen Dank an die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), durch deren finanzielle Unterstützung das Projekt (SI 841/3-1,2 & BO 3091/4-1,2) ermöglicht wurde.

Einen weiteren Dank möchte ich an all meine Freunde richten. Sie sind für mich treue Weggefährten und eine große Bereicherung. Für den großen Rückhalt, den sie mir geben, bin ich sehr dankbar und glücklich.

Von ganzem Herzen danke ich auch meiner Familie, die mich bei der Verwirklichung meiner Ziele unterstützt. Danke.

Nicht zuletzt möchte ich Carolin Sieland für ihre hervorragende und verständnisvolle Unterstützung während verschiedener Phasen meiner Promotionszeit meinen ganz besonderen Dank mit einem Spruch ausdrücken: *Stürze dich kühn in die Fülle des Lebens* (Johann Wolfgang von Goethe). Danke für alles Caro.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Kay Leichsenring
 Geburtsdatum: 10. November 1981
 Geburtsort: Freiberg

SCHULE /WEHRDIENST/STUDIUM

1988 – 1992 Grundschule Halsbrücke
 1992 – 2000 Geschwister-Scholl-Gymnasium Freiberg
 2000 Abitur
 2000 – 2001 Grundwehrdienst
 2001 – 2008 Studium Sportwissenschaft an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
 2008 Hochschulabschluss als Diplom-Sportwissenschaftler

BERUFLICHE TÄTIGKEITEN

2008 – 2009 Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie des Universitätsklinikums Münster
 2009 – 2013 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Sportwissenschaft der Friedrich-Schiller-Universität Jena
 2013 – 2015 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Sport- und Bewegungswissenschaft der Universität Stuttgart
 seit 2013 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Festkörpermechanik der Technischen Universität Braunschweig

Braunschweig, den 21. März 2016

Unterschrift

Veröffentlichungen

Peer-Review Arbeiten

- Siebert T, **Leichsenring K**, Rode C, Wick C, Stutzig N, Schubert H, Blickhan R & Böl M. (2015). Comprehensive rabbit calf muscle properties for simulation studies. *PLoS One* 10, e0130985.
- Böl M, **Leichsenring K**, Ernst M, Wick C, Blickhan R & Siebert T. (2015). Novel microstructural findings in M. plantaris and their impact during active and passive loading at macro level. *J Mech Behav Biomed Mater* 51, 25-39.
- Böl M, Ehret AE, **Leichsenring K** & Ernst M. (2015). Tissue-scale anisotropy and compressibility of tendon in semi-confined compression tests. *J Biomech* 48, 1092-1098.
- Reinhardt L, Siebert T, **Leichsenring K**, Blickhan R & Böl M. (2015). Intermuscular pressure between synergistic muscles depends on muscle force. *Submitted*.
- Böl M, Ehret AE, **Leichsenring K**, Weichert C & Kruse R. (2014). On the anisotropy of skeletal muscle tissue under compression. *Acta Biomater* 10, 3225-3234.
- Böl M, **Leichsenring K**, Weichert C, Sturmat M, Schenk P, Blickhan R & Siebert T. (2013). Three-dimensional surface geometries of the rabbit soleus muscle during contraction: input for biomechanical modelling and its validation. *Biomech Model Mechanobiol* 12, 1205-1220.
- Böl M, Kruse R, Ehret AE, **Leichsenring K** & Siebert T. (2012). Compressive properties of passive skeletal muscle-the impact of precise sample geometry on parameter identification in inverse finite element analysis. *J Biomech* 45, 2673-2679.

Konferenzbeiträge

- Leichsenring K**, Siebert T, Böl M & Blickhan R. (2011). Einfluss von Elastizitäten auf die Bestimmung der aktiven Muskeleigenschaften des M. Soleus beim Kaninchen. *Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaft* 219, 87-93.
- Weichert C, **Leichsenring K**, Siebert T & Böl M. (2011). Passive muscle behaviour - experimental and numerical investigations. *Proceedings in Applied Mathematics and Mechanics* 11, 135-136.
- Weichert C, **Leichsenring K**, Siebert T, Blickhan R & Böl M. (2011). Passive Muskeleigenschaften - Experiment und Simulation. *Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaft* 219, 80-86.
- Leichsenring K**. (2010). Biomechanische Untersuchung von Muskeleigenschaften beim Neuseelandkaninchen. *Jenaer Beiträge zum Sport* 15, 23-26.
- Güllmar D, Siebert T, **Leichsenring K**, Küpper C, Blickhan R & Reichenbach JR. (2010). In vivo fiber tracking of muscle anatomy in rodents (*Oryctolagus cuniculus*) on a clinical 3T MRI system. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 18.

Vorträge und Poster

- Böl M, Ehret AE, **Leichsenring K** & Ernst M. (2015). Tissue-scale anisotropy and compressibility of soft tissues in semi-confined compression tests. *9th European Solid Mechanics Conference*. Madrid, Spanien.
- Böl M, Ehret AE, **Leichsenring K** & Ernst M. (2015). Experimental testing of transversely isotropic biological tissues - interaction between fibre and matrix material. *86th Annual Meeting of the international Association of applied mathematics and mechanics*. Lecce, Italien.
- Böl M, Ehret AE, **Leichsenring K**, Weichert C & Kruse R. (2014). On the anisotropy of skeletal muscle tissue under compression. *7th World Congress of Biomechanics*. Boston, USA.

- Böl M, Sturmat M, **Leichsenring K** & Siebert T. (2014). Three-dimensional muscle modelling - experiment and simulation. *IUTAM Symposium on Mechanics of Soft Active Materials*. Haifa, Israel.
- Leichsenring K**, Siebert T, Böl M & Blickhan R. (2013). Quantification of the history dependence of force production in rabbit M. soleus. *19th Congress of the European Society of Biomechanics*. Patras, Griechenland.
- Böl M, Sturmat M, **Leichsenring K**, Siebert T & Blickhan R. (2013). A new approach for model validation considering an optical measurement technique. *19th Congress of the European Society of Biomechanics*. Patras, Griechenland.
- Leichsenring K**, Siebert T, Böl M & Blickhan R. (2013). Untersuchungen zur Abhängigkeit der Muskelkraft von der Kontraktionsgeschichte beim M. soleus des Kaninchens. *8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomechanik*. Ulm, Deutschland.
- Leichsenring K**, Siebert T, Böl M & Blickhan R. (2013). Die Abhängigkeit der Muskelkraft von der Kontraktionsgeschichte. *Tagung der dvs-Sektion Biomechanik*. Chemnitz, Deutschland.
- Sturmat M, Weichert C, **Leichsenring K**, Siebert T, Blickhan R & Böl M. (2013). Skeletal Muscle Contraction – Experiment and Theory. *18th International Symposium on Computational Biomechanics*. Ulm, Deutschland.
- Leichsenring K**, Siebert T, Böl M & Blickhan R. (2012). Quantifizierung von History Effekten beim M. soleus des Kaninchens. *Symposium der dvs-Sektionen Biomechanik, Sportmotorik und Trainingswissenschaft*. Münster, Deutschland.
- Küpper C, Güllmar D, Siebert T, **Leichsenring K**, Böl M & Blickhan R. (2010). Utilization of MR diffusion tensor imaging to reconstruct the calf muscle architecture in *Oryctolagus cuniculus*. *17th Congress of the European Society of Biomechanics*. Edinburgh, Schottland.

Weitere Publikationen

Leichsenring K, Plöthner M, Böl M, Blickhan R & Siebert T. (2013). Mechanische Eigenschaften der Sehne und Aponeurose des M. soleus beim Kaninchen. *Beiträge zur Bewegungswissenschaft* 3, 1-14.

Ertelt T & **Leichsenring K**. (2011). *PC Know-how für Studenten: Rechneranwendungen zum effektiven Arbeiten*. Shaker, Aachen.

Leichsenring K. (2011). *Der sonoSens Monitor auf dem Prüfstand: Methodvalidierung zur Längenmessung*. VDM Verlag Dr. Müller, Saarbrücken.

Küpper C, Güllmer D, Hiepe P, Siebert T, **Leichsenring K** & Blickhan R. (2011). 3D-Rekonstruktion der Muskelarchitektur bei *Oryctolagus cuniculus*. *Beiträge zur Bewegungswissenschaft* 2, 29-38.

Leichsenring K & Blickhan R. (2011). Der sonoSens Monitor auf dem Prüfstand: Methodvalidierung zur Längenmessung. *Beiträge zur Bewegungswissenschaft* 2, 51-65.

Küpper C, Güllmer D, Siebert T, **Leichsenring K** & Blickhan R. (2010). In vivo Rekonstruktion der Muskelarchitektur mit einem klinischen 3T MRT. *Beiträge zur Bewegungswissenschaft* 1, 19-25.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre, dass mir die geltende Promotionsordnung der Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist.

Ich habe diese Dissertation selbst angefertigt (Selbständigkeitserklärung), keine Textabschnitte eines Dritten oder eigene Prüfungsarbeiten ohne Kennzeichnung übernommen und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen sind in meiner Arbeit angegeben.

Weiterhin erkläre ich, dass mich keine Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben.

Ferner erkläre ich, dass ich die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen habe und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Diese Dissertation wurde noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht. Die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung habe ich bei noch keiner anderen Hochschule beziehungsweise anderen Fakultät als Dissertation eingereicht.

Ich versichere, nach bestem Wissen die reine Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen zu haben.

Braunschweig, den 21. März 2016

Unterschrift

